

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

# **Diseño y evaluación de un modelo predictivo para el diagnóstico del cáncer de próstata en Atención Primaria**

ALICIA VIVO OCAÑA  
TESIS DOCTORAL

MADRID 2012



Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía

# **Diseño y evaluación de un modelo predictivo para el diagnóstico del cáncer de próstata en Atención Primaria**

ALICIA VIVO OCAÑA  
TESIS DOCTORAL

Madrid 2012

Directores:  
Dr. José Antonio Rodríguez Montes  
Dr. Pedro Tárraga López

Trabajo financiado por Beca FISCAM N° de referencia A.P-2008/07



**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA**

**D. Pedro Juan Tárraga López, Profesor Asociado de Medicina de La Universidad de Castilla La Mancha.**

**D. José Antonio Rodríguez Montes, Catedrático de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid.**

**CERTIFICAN:**

**Que bajo su tutela y dirección Alicia Vivo Ocaña ha realizado el trabajo titulado “Diseño y evaluación de un modelo predictivo para el diagnostico del cáncer de próstata en Atención Primaria” para optar al grado de Doctor en Medicina, reuniendo los requisitos para ser defendida ante el tribunal que en su día se designe.**

**Madrid 14 de Junio de 2012**

**Fdo. José A. Rodríguez Montes**

**Fdo. Pedro J. Tárraga López**

## Agradecimientos

Mi más sincero agradecimiento al Dr. Pedro Tárraga López por su dirección y colaboración, apoyo incondicional en los momentos difíciles, motor principal para la culminación de este proyecto, ante todo compañero y amigo.

Al Prof. José Antonio Rodríguez Montes por su inestimable colaboración en la dirección e impulso de esta tesis, animándonos desde sus inicios a no perder la ilusión por la investigación y la Medicina.

Al Dr. Julio Virseda Rodríguez por su aportación generosa tanto humana como profesional.

Al Dr. Jaime Lucas y Luis Vicente Gutiérrez, médicos del Servicio de Hematología del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete por su aportación esencial en este proyecto.

A mis compañeros de profesión, Dr. Jaime Lucas Pérez-Romero, Dr. Juan Solera Alberó, Dr. Ignacio Martí Romera, Dra. Carmen Frías López y Dr. Carmen Somoza por su ayuda en la recopilación de datos.

Al Dr. Pablo Bermejo, profesor e investigador del grupo SIMD en la Universidad de Castilla-La Mancha, por introducirme al campo del Aprendizaje Automático, y por encargarse de la parte informática de los experimentos mostrados en los capítulos 5 al 7.

A todos los pacientes que desinteresadamente han querido participar en este proyecto, por su tiempo y colaboración.

A mi familia: Pablo, quien además de mi guía de tesis y mi camino en la vida, gracias a él inicié esta tesis con la ilusión de una nueva vida, nuestro hijo Arturo; y ahora va a culminar con una mayor alegría si cabe: nuestro hijo Marco.

## ÍNDICE

### **I. INTRODUCCIÓN..... 4**

#### **1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER ..... 5**

1.1. SITUACIÓN DE LA POBLACIÓN MUNDIAL.....	5
1.2. SITUACIÓN DE LA POBLACIÓN ESPAÑOLA .....	6
1.2.1. Mortalidad .....	6
1.2.2. Incidencia .....	10
1.2.3. Supervivencia .....	13
1.2.4. Situación del cáncer en Castilla-La Mancha .....	15
1.3. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER EN CASTILLA-LA MANCHA.....	16
1.3.1. Mortalidad .....	16
1.3.2. Incidencia del cáncer en Castilla-La Mancha.....	18
1.1.1. Plan Oncológico de Castilla-La Mancha 2007-2010.....	18
1.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	20
1.2.1. Mortalidad del cáncer de próstata en España .....	22
1.2.2. Incidencia del cáncer de próstata en España y Europa.....	23
1.2.3. Supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata en España y en Europa.....	25
1.2.4. Prevalencia del cáncer de próstata en España .....	26
1.2.5. Situación epidemiológica del cáncer de próstata en Castilla-la Mancha.....	26
1.2.6. Incidencia del cáncer de próstata en la provincia de Albacete .....	27

#### **2. LA PRÓSTATA..... 30**

2.1. ANATOMÍA PROSTÁTICA.....	30
2.2. EL CÁNCER DE PRÓSTATA .....	33
2.2.1. Formas de presentación clínica .....	34
2.2.2. Histología .....	35
2.2.3. Neoplasia intraepitelial prostática (PIN) .....	35
2.2.4. Pronóstico.....	36
2.2.5. Factores de riesgo.....	37
2.3. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.....	47
2.3.1. Historia clínica .....	48
2.3.2. Manifestaciones clínicas .....	48
2.3.3. Exploración física general .....	49
2.3.4. Tacto rectal.....	49
2.3.5. Determinación del Antígeno Prostático Específico (PSA).....	50
2.3.6. Nuevos biomarcadores en cáncer de próstata.....	57
2.3.7. Cribado del cáncer de próstata .....	61
2.3.8. Limitaciones .....	64
2.3.9. Conclusiones .....	64
2.4. ECOGRAFÍA PROSTÁTICA CONVENCIONAL.....	68
2.4.1. Ecografía prostática transrectal (con urosonografía C.A.D. en Color) .....	68
2.4.2. Biopsia prostática .....	69
2.4.3. Pruebas complementarias .....	71
2.5. ESTADIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA .....	72
2.5.1. Definiciones TNM.....	72

2.5.2.	Ganglios linfáticos regionales (N).....	73
2.5.3.	Grado histopatológico .....	74
2.6.	TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO .....	75
2.6.1.	Tablas de Partin. Índice de supervivencia-extensión .....	75
2.6.2.	Tratamiento del cáncer de próstata localizado (T1-2 NX-0 M0). .....	76
2.6.3.	Tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado .....	80
2.6.4.	Cáncer metastásico.....	80
2.6.5.	Cuidados paliativos .....	81
2.6.6.	Seguimiento.....	81
<b>II.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>83</b>
<b>III.</b>	<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>84</b>
<b>3.</b>	<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>84</b>
3.1.	OBTENCIÓN DE DATOS.....	84
3.2.	EXPERIMENTACIÓN CON MICROARRAYS .....	85
3.3.	REGRESIÓN .....	86
<b>IV.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>88</b>
<b>4.</b>	<b>ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LOS DATOS RECOGIDOS EN LOS CENTROS DE SALUD DE LA PROVINCIA DE ALBACETE .....</b>	<b>88</b>
4.1.	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA .....	88
4.2.	RELACIONES ESTADÍSTICAS DE LAS PRINCIPALES VARIABLES.....	94
<b>5.</b>	<b>CLASIFICACIÓN AUTOMÁTICA DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.....</b>	<b>98</b>
5.1.	RESULTADOS DE PREDICCIÓN DE BIOPSIA .....	98
5.1.1.	Árbol de decisión C4.5.....	98
5.1.2.	Clasificadores de caja negra .....	98
5.2.	REGRESIÓN .....	99
5.2.1.	Regresión de biopsia {Positiva, Negativa} .....	99
5.2.2.	Regresión de volumen {<30, [30-39], [40-50], >51} .....	101
5.3.	RELACIÓN DE CADA VARIABLE CON BIOPSIA.....	101
5.3.1.	Ranking .....	101
5.3.2.	Tests de correlación.....	102
<b>6.</b>	<b>CREACIÓN DE DATOS SINTÉTICOS EN BASE DE DATOS MÉDICA Y MICROARRAYS.....</b>	<b>104</b>
6.1.	EXPERIMENTO 1: PREDICCIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA CON MICROARRAY DE ADN. ....	104
6.2.	EXPERIMENTO 2: PREDICCIÓN DE CÁNCER DE PRÓSTATA CON BASES DE DATOS DE PRUEBAS MÉDICAS.....	104
<b>7.</b>	<b>VARIABLE DIAGNÓSTICO .....</b>	<b>105</b>
7.1.	RELACIONES ESTADÍSTICAS .....	105
7.1.1.	Relación del índice PSA L/T con Diagnóstico.....	105
7.1.2.	Relación de Fumador, Bebedor, IMC, Síndrome metabólico, Actividad física, Actividad sexual, Origen, Dieta de carnes, Volumen, PSA e IPSS con el Diagnóstico .....	106
7.2.	PREDICCIÓN CON VARIABLES SIGNIFICATIVAS .....	106



7.2.1. Regresión Logística Multinomial .....	106
7.2.2. Árbol de clasificación.....	107
7.3. OTRAS CORRELACIONES .....	108

## **V. DISCUSIÓN..... 110**

### **8. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS..... 110**

8.1. SOBRE LOS DATOS RECOGIDOS EN LAS CONSULTAS DE ATENCIÓN PRIMARIA EN ALBACETE .....	110
8.2. APRENDIZAJE AUTOMÁTICO .....	111
8.3. SOBRE EL DIAGNÓSTICO AUTOMÁTICO DE CÁNCER DE PRÓSTATA .....	113
8.3.1. Árbol de decisión C4.5.....	115
8.3.2. Clasificadores de Caja Negra .....	115
8.3.3. Regresión de biopsia {Positiva, Negativa} y volumen discretizado .....	115
8.4. RELACIÓN DE CADA VARIABLE CON BIOPSIA.....	116
8.4.1. Ranking .....	116
8.4.2. Tests de correlación.....	116
8.5. PREDICCIÓN CON MICROARRAYS VS. DATOS OBTENIDOS EN A.P. ....	117
8.5.1. Creación de datos sintéticos .....	119
8.5.2. Resultados .....	119
8.6. SOBRE LA PREDICCIÓN AUTOMÁTICA DE LA VARIABLE DIAGNÓSTICO. ....	120
8.6.1. Relación del índice PSA L/T con Diagnóstico.....	120
8.6.2. Relación de variables con Diagnóstico .....	121
8.7. PREDICCIÓN DE DIAGNÓSTICO CON VARIABLES SIGNIFICATIVAS.....	121
8.7.1. Regresión Logística Multinomial .....	122
8.7.2. Árbol de clasificación.....	122
8.8. OTRAS CORRELACIONES.....	122
8.9. RELACIÓN CON OTROS ESTUDIOS .....	123

## **VI. RESUMEN ..... 125**

## **VII. CONCLUSIONES..... 127**

## **VIII. ANEXOS..... 128**

### **ANEXO I: CUESTIONARIO PARA LOS PACIENTES EN CENTROS DE SALUD DE LA PROVINCIA DE ALBACETE. .... 128**

### **ANEXO II: DATOS RECOGIDOS CON EL CUESTIONARIO DEL ANEXO I. .... 132**

## **IX. BIBLIOGRAFÍA ..... 135**

# I. Introducción

---

El cáncer de próstata (CP) es en la actualidad la neoplasia maligna más frecuente en el varón y la segunda causa de muerte por cáncer después del de pulmón.

Con una morbilidad y mortalidad considerables. En 2005, se diagnosticaron un total de 232.090 casos nuevos de CP en EE.UU., muriendo 30.350 a consecuencia de esta enfermedad. Se trata de un tumor que progresa de manera indetectable y, en muchas ocasiones, las manifestaciones clínicas sólo aparecen cuando la enfermedad es sistémica.

El aumento tan acusado de la incidencia del CP, registrado en las dos últimas décadas, ha sido fundamentalmente con la llegada del PSA, cuya fiabilidad y facilidad de realización ha estimulado el que se lleven a cabo multitud de programas tanto de cribado como de detección precoz, teniendo en cuenta que el aumento de longevidad condiciona un mayor riesgo de desarrollar un CP.

Respecto a los programas de detección precoz la controversia continúa. Los que lo apoyan hacen hincapié en la elevada mortalidad y morbilidad asociada al cáncer de próstata, argumentado que hay suficiente evidencia experimental que demuestra que la intervención radical en pacientes en estadios iniciales es muy superior en cuanto a los tratamientos conservadores.

Los que se oponen a ellos se apoyan en la escasa evidencia experimental que aporta el hecho que la detección y el tratamiento precoz disminuyan la mortalidad causa-específica, sumando a esto la elevada morbilidad asociada a los tratamientos actuales.

# 1. Epidemiología del cáncer

## 1.1. Situación de la población mundial

El cáncer superó a las enfermedades cardíacas como la principal causa de muerte en todo el mundo en el año 2010, con una carga cada vez mayor en los países pobres debido al aumento del tabaquismo y otros factores de riesgo [1].

Durante el 2008 se diagnosticó alguna forma de cáncer a unos 12,4 millones de persona y 7,6 millones fallecerán por dicha causa.

La carga global del cáncer se duplicó en los últimos 30 años del siglo XX y se estima que se duplicarán nuevamente entre el 2000 y 2020 y que casi se triplicará para 2030 (Figura 1).

Para el 2030 se prevé que, 26,4 millones de personas serían diagnosticadas de cáncer y 17 millones morirían cada año como consecuencia de la enfermedad pronóstica.

En los hombres, el cáncer de pulmón fue el tipo más frecuente en lo que respecta a la incidencia y mortalidad, mientras que el de mama fue el más habitual entre las mujeres. Más hombres que mujeres son diagnosticados y mueren por cáncer.

El cáncer representa actualmente alrededor de una de cada ocho muertes en todo el mundo.

Entre las causas que contribuyen al aumento de casos se encuentra el envejecimiento de la población en muchos países y el incremento de las tasas de tabaquismo en las naciones pobres.

Si bien hay expertos que concluyen que “hay más muertes en el mundo por cáncer que por sida, tuberculosis y malaria en conjunto”. En Estados Unidos y Europa las autoridades informan sobre avances contra el cáncer, respondiendo éstos a los controles regulares del cáncer de mama y colon, a la reducción del tabaquismo y mejora de los tratamientos.

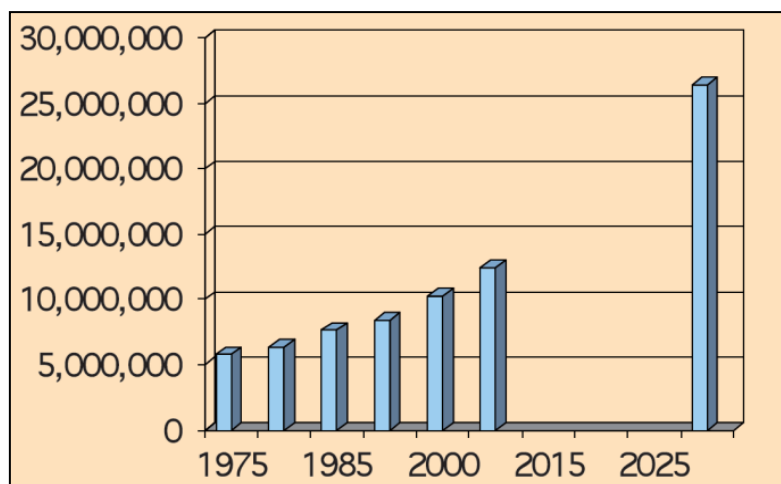


Figura 1 Estimación de la Carga Global del Cáncer (Número de casos nuevos por año). Tomada de [1].

## **1.2. Situación de la población española**

El cáncer es un problema de primera magnitud ya que afectará a uno de cada tres hombres y a una de cada cuatro mujeres a lo largo de la vida [2].

La incidencia en España es de 162.000 casos anuales [3]. No obstante, hay un mayor número de curaciones y aumento en la supervivencia de los principales tumores gracias a los avances, fruto de la investigación, y que se incorporan periódicamente a la práctica clínica. Por ejemplo, actualmente, dos de cada tres personas con cáncer viven más de 5 años tras el diagnóstico.

### **1.2.1. Mortalidad**

La mortalidad es el único indicador de frecuencia de enfermedad con carácter universal disponible en nuestro país. Para algunos tumores malignos, la tasa de mortalidad es un buen indicador de su incidencia, ya sea debido a la alta letalidad, por ejemplo, los cánceres de esófago, estómago, páncreas, hígado y pulmón, o a los problemas derivados de la distinción entre lesiones transicionales y malignas, como es el caso del cáncer de vejiga. Sin embargo, para tumores con alta supervivencia, la mortalidad no refleja adecuadamente la importancia de estos tumores. Sin embargo, la mortalidad representa ser un buen estimador del impacto global de cada tumor en la población, en términos de frecuencia y gravedad. Por otra parte, se ha comprobado que para el cáncer, los certificados de defunción son una fuente fiable de información, tanto en Europa como en España [4,5]. En España, se ha estimado que los certificados de defunción subestimarían la mortalidad real por cáncer tan sólo en un 5% [6,7] y tendría lugar preferentemente en los grupos de mayor edad, en las mujeres y en las muertes domiciliarias.

Los datos de mortalidad del año 2006 proporcionados por el INE muestran que seis años después de la elaboración del primer informe, el cáncer sigue siendo la causa principal de muerte en España.

En el año 2006, el cáncer produjo 98.046 defunciones, 61.184 en hombres y 36.862 en mujeres. Tres de cada mil hombres y dos de cada mil mujeres murieron por cáncer. Los tumores malignos han sido la segunda causa de muerte en España en las últimas décadas, solamente superados por las enfermedades del aparato circulatorio. Desde el año 2005, los tumores son la primera causa de muerte en los hombres y se mantienen en un segundo lugar en las mujeres.

En términos de mortalidad absoluta, los tumores más importantes en hombres son el cáncer de pulmón, el cáncer colorrectal y el de próstata, con 16.859, 7.703 y 5.409 muertes en el año 2006, y para las mujeres, los cánceres de mama, colorrectal pulmón, con 5.939, 5.631 y 2.624 muertes, respectivamente [8].

El intento por disminuir la mortalidad desde 1990 comienza a reflejarse en la mejora de las tasas de supervivencia para algunos de los cánceres más importantes. La mortalidad

por cáncer había aumentado de forma progresiva desde los años 50, pero a partir del año 2000 se observa una disminución del número de muertes debidas a tumores malignos [2].

**Tabla I. Número de defunciones registradas para los 15 tumores malignos más frecuentes edad y sexo, para el conjunto de España. Hombres, 2006 [2].**

	Todas las edades	De 1 a 19 años	De 20 a 39 años	De 40 a 59 años	De 60 a 79 años	De 80 y más años
1º	Pulmón	16859 Leucemias	68 Encéfalo	99 Pulmón	3425 Pulmón	10213 Pulmón
2º	Colorrectal	7585 Encéfalo	30 Pulmón	91 Colorrectal	920 Colorrectal	4209 Próstata
3º	Próstata	5409 Huesos	21 Leucemias	79 C. Bucal y faringe	646 Próstata	2339 Colorrectal
4º	Vejiga	3732 LNH	12 Tum. mal definidos	55 Tum. mal definidos	566 Vejiga	1989 Vejiga
5º	Estomago	3533 T. Conjuntivo	11 Huesos	46 Estomago	541 Estomago	1945 Estomago
6º	Tum. mal definidos	3366 Tum. mal definidos	7 LNH	45 Páncreas	522 Tum. mal definidos	1760 Tum. mal definidos
7º	Páncreas	2535 Pulmón	2 Estomago	45 Encéfalo	411 Páncreas	1452 Páncreas
8º	Hígado primario	1796 Vejiga	2 Colorrectal	43 Esófago	402 Hígado primario	1089 Leucemias
9º	Leucemias	1782 Riñón	2 Melanoma	29 Laringe	377 Leucemias	893 Riñón
10º	C. Bucal y faringe	1730 Otros s. Nerv. C.	2 C. Bucal y faringe	24 Hígado primario	354 Esófago	854 Hígado primario
11º	Esófago	1494 Testículo	2 Páncreas	22 Vejiga	312 Laringe	848 LNH
12º	Laringe	1479 Hodgkin	1 T. Conjuntivo	21 Riñón	229 C. Bucal y faringe	843 Laringe
13º	Encéfalo	1387 Laringe	1 Hígado primario	21 LNH	224 Encéfalo	694 Esófago
14º	Riñón	1262 Mama	0 Testículo	18 Leucemias	216 Riñón	683 Mieloma
15º	LNH	1210 Colorrectal	0 Hodgkin	17 Próstata	126 LNH	646 C. Bucal y faringe
						217

En la última década, la mortalidad por cáncer en los hombres españoles ha disminuido en un 1,3% anual (a excepción en las mujeres, la mortalidad de los tumores colorrectales, el melanoma y el cáncer de páncreas sufrieron un ligero incremento de mortalidad anual inferior al 2%), destacando un mayor descenso todavía (1,8% anual, siendo la más baja de la Unión Europea) en el caso del cáncer de mama. Como dato negativo hay que destacar que en las mujeres sí ha habido un incremento de la mortalidad por tumores vinculados al consumo de tabaco, por ejemplo, cáncer de pulmón o de boca. Es interesante constatar que el cáncer de pulmón en varones por fin mostró signos de estabilización en nuestro país en los últimos 10 años. El dato más destacado es, a diferencia de lo comentado en los hombres, que la mortalidad por cáncer de pulmón y por otros tipos de cáncer vinculados al consumo de tabaco aumentó significativamente en las mujeres españolas (3,12% anual para el cáncer de pulmón y 0,4% y 0,8% para el cáncer de cavidad bucal y faringe, y laringe, respectivamente). También aumentó la mortalidad por cáncer de páncreas (1,3%) y por melanoma (0,6%).

Para la mortalidad causada por cuatro de los tumores más importantes en hombres (estómago, colon y recto, pulmón, y próstata), así como para el conjunto de tumores, España ocupó una situación intermedia entre los países europeos en el año 2006 (Tabla II). Por el contrario, en las mujeres la tasa de mortalidad global por cáncer en el mismo período fue la más baja de Europa. Es interesante resaltar que la tasa de mortalidad por cáncer de mama es asimismo la más baja de la Unión Europea.

Tabla II. Mortalidad de cáncer en las mujeres y hombres de los países de la Unión Europea en 2006: tasas ajustadas por 100.000 (población estándar europea). Tomada de [2].

País	Hombres					Mujeres					
	Estómago	Colorrectal	Pulmón	Próstata	Todos	Estómago	Colorrectal	Pulmón	Mama	Útero	Todos
ALEMANIA	11.30	26.70	53.80	21.20	213.00	6.20	16.50	18.00	26.50	5.90	133.10
AUSTRIA	11.30	29.30	51.30	24.90	224.80	6.40	15.60	18.20	24.60	6.60	134.40
BELGICA	7.70	25.20	93.80	36.90	271.90	3.00	15.40	20.70	33.50	7.30	141.50
BULGARIA	18.80	26.50	58.30	15.90	199.40	8.70	15.00	9.20	20.40	14.40	114.30
CHIPRE	11.10	19.30	60.30	17.10	198.90	5.70	14.50	9.40	22.10	6.30	115.80
DINAMARKE	6.10	30.30	57.90	36.70	242.90	3.10	24.10	41.60	34.50	7.60	196.20
ESLOVAQUIA	20.80	43.30	64.80	24.00	273.70	7.50	24.40	11.60	21.20	9.30	137.10
ESLOVENIA	18.00	39.60	69.00	38.30	283.10	7.10	17.30	20.20	28.60	9.70	148.80
<b>ESPAÑA</b>	<b>12.70</b>	<b>28.20</b>	<b>67.20</b>	<b>18.40</b>	<b>237.00</b>	<b>5.80</b>	<b>14.60</b>	<b>8.90</b>	<b>19.20</b>	<b>5.60</b>	<b>106.50</b>
ESTONIA	27.40	26.60	88.20	36.00	288.00	12.40	16.60	11.10	26.00	9.70	136.80
FINLANDIA	9.10	17.80	43.50	27.10	180.50	5.90	11.30	13.00	20.50	4.50	113.80
FRANCIA	7.90	23.20	60.00	23.80	247.60	3.10	13.20	13.70	25.90	5.70	122.80
GRECIA	12.30	15.50	69.00	18.80	219.40	5.90	10.80	11.40	21.70	5.10	111.80
HOLANDA	9.50	26.30	67.00	26.00	235.70	5.10	17.40	30.60	29.80	5.40	155.80
HUNGRIA	21.00	54.40	110.00	24.20	364.50	8.70	26.70	34.60	30.30	11.40	187.00
IRLANDA	10.40	29.40	48.90	31.10	225.90	4.90	15.60	26.20	29.30	6.30	157.60
ITALIA	14.10	23.50	63.00	16.70	224.50	7.00	13.90	14.00	24.00	5.00	126.20
LETONIA	27.50	27.70	78.70	37.60	297.30	12.00	16.80	9.10	26.40	15.30	136.60
LITUANIA	28.70	28.80	74.00	32.80	289.30	11.80	15.70	8.30	25.80	17.20	140.20
LUXEMBURGO	12.60	26.10	62.60	16.30	223.40	3.30	14.60	17.00	23.40	3.40	127.40
MALTA	10.20	23.40	50.60	15.30	179.00	5.60	18.40	7.40	23.00	6.90	119.90
POLONIA	20.40	31.50	92.00	24.30	294.50	7.40	17.40	21.80	20.90	12.50	159.10
PORTUGAL	22.80	30.20	43.30	24.70	224.30	10.40	17.50	7.90	21.00	7.40	114.10
R. CHECA	14.90	51.00	77.30	32.20	309.20	7.00	24.10	19.10	26.70	12.00	172.20
REINO UNIDO	9.20	22.80	50.70	25.40	215.40	3.60	13.90	29.70	27.30	6.00	154.90
RUMANIA	23.80	23.50	66.90	16.30	244.80	9.10	14.50	12.10	23.90	19.10	134.20
SUECIA	7.30	20.70	29.70	36.50	173.10	4.10	15.40	23.50	21.10	6.90	137.60

En la Figura 2 se muestran el número de casos y las tasas crudas de mortalidad para los diferentes tipos de tumores desde el año 1975 al año 2006.

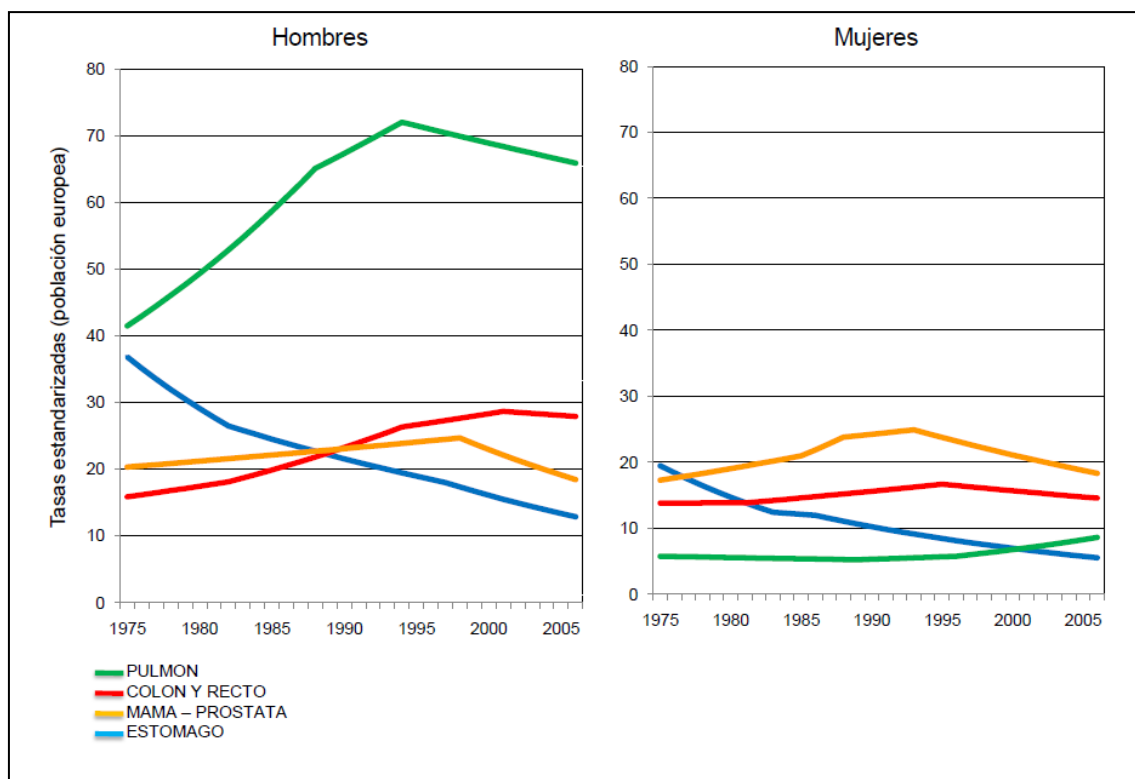


Figura 2. Tasas estandarizadas de mortalidad por cáncer de estómago, pulmón, colon y recto, mama, próstata en España (1975-2006). Tomada de [2].

En España, la mayor mortalidad por cáncer en los hombres se observa en Asturias, País Vasco y Cantabria, con tasas ajustadas superiores a los 270 casos por 100.000 personas-año, y la menor mortalidad se registra en Castilla-La Mancha (tasas en torno a los 206 casos por 100.000 personas-año). Por localizaciones tumorales, encontramos altas tasas de cáncer de cavidad bucal y faringe en Canarias, Asturias, Cantabria, País Vasco, Galicia y Melilla; de esófago en el País Vasco, Canarias, Galicia, La Rioja y Asturias; de estómago en Castilla- León y Galicia; de cáncer colorrectal en Asturias, Galicia y País Vasco; de hígado y páncreas en Ceuta; de laringe en Cantabria; de pulmón en Extremadura, Asturias, Andalucía, Baleares, Ceuta y Melilla; de próstata en Galicia; de vejiga en Andalucía, Baleares, Comunidad Valenciana y La Rioja; de tumores del sistema nervioso central en Navarra y Cantabria; y de linfomas no Hodgkin en Canarias. El porcentaje de cambio anual de los cinco tipos de cáncer más frecuente en hombres fue similar en las distintas comunidades autónomas, con algunas excepciones (Tabla III).

**Tabla III. Tasas ajustadas de mortalidad (población europea): porcentaje de cambio anual (%Δ) en el período 1997-2006 para los cinco tumores más importantes en hombres, para las distintas comunidades autónomas. Tomada de [2].**

	ESTOMAGO			COLORRECTAL			PULMON			PROSTATA			VEJIGA		
	% Δ	IC 95%		% Δ	IC 95%		% Δ	IC 95%		% Δ	IC 95%		% Δ	IC 95%	
Andalucía	-3.57	-4.48	-2.64	0.69	0.01	1.38	-1.43	-1.83	-1.02	-1.79	-2.86	-0.69	-0.49	-1.66	0.7
Aragón	-1.86	-3.68	0	-0.8	-2.14	0.55	-0.82	-1.74	0.11	-5.64	-7.19	-4.07	0.03	-2.47	2.6
Asturias	-4.73	-6.59	-2.84	-0.02	-1.37	1.35	-1.12	-2.02	-0.22	-6.37	-8.06	-4.64	0.14	-2.56	2.92
Baleares	-7.25	-10.16	-4.24	-1.25	-3.07	0.59	-0.37	-1.55	0.82	-6.93	-9.22	-4.59	0.74	-2.69	4.3
Canarias	-5.04	-7.3	-2.72	0.5	-1.11	2.15	-1.36	-2.33	-0.38	-8.12	-9.85	-6.35	1.9	-0.92	4.81
Cantabria	-1.69	-4.58	1.28	0.64	-1.52	2.85	-1.05	-2.41	0.34	-6.87	-9.37	-4.31	-3.18	-6.88	0.68
Castilla La Mancha	-3.0	-4.5	-1.47	-0.18	-1.46	1.11	0.34	-0.49	1.18	-6.05	-7.47	-4.61	0.37	-1.92	2.72
Castilla León	-4.1	-5.13	-3.06	1.42	0.51	2.34	-0.06	-0.75	0.63	-2.1	-3.42	-0.76	0.55	-1.26	2.39
Cataluña	-2.14	-3.04	-1.23	0.06	-0.58	0.69	-0.97	-1.38	-0.55	-7.58	-8.4	-6.75	0.48	-0.76	1.74
Valencia	-4.17	-5.29	-3.05	-0.09	-0.91	0.73	-0.94	-1.46	-0.42	-6.29	-7.28	-5.29	0.15	-1.33	1.66
Extremadura	-2.78	-4.7	-0.81	1.53	-0.09	3.17	-0.22	-1.13	0.69	-3.83	-5.85	-1.76	1.6	-1.48	4.78
Galicia	-3.5	-4.64	-2.35	1.06	0.14	1.98	-0.95	-1.58	-0.31	-5.31	-6.37	-4.23	0.77	-1.12	2.7
Madrid	-3.43	-4.46	-2.38	-0.64	-1.4	0.13	-1.13	-1.63	-0.63	-6.92	-7.94	-5.9	0.86	-0.64	2.38
Murcia	-5.16	-7.44	-2.82	0.58	-1.1	2.3	-1.44	-2.5	-0.37	-5.98	-8.01	-3.9	-3.47	-6.39	-0.45
Navarra	-2.72	-5.44	0.09	0.73	-1.48	2.99	0.38	-1.1	1.88	-8.82	-11.34	-6.22	-1.78	-5.7	2.32
País Vasco	-4.5	-5.86	-3.12	0.29	-0.78	1.37	-1.02	-1.77	-0.27	-6.3	-7.74	-4.84	-0.22	-2.33	1.92
La Rioja	-3.75	-7.39	0.03	1.68	-1.24	4.69	-0.02	-2.13	2.13	-4.25	-8.14	-0.17	2.07	-3.4	7.86

En mujeres, la mayor tasa ajustada de mortalidad global por cáncer correspondió a Canarias (113 casos por 100.000 personas-año). La mortalidad fue menor en la comunidad autónoma de Castilla-La Mancha. Por localizaciones, cabe señalar la mayor mortalidad de cáncer de estómago en Castilla-León y Galicia; de hígado en Melilla, Andalucía, Baleares y Canarias; de páncreas en Ceuta, Cantabria y Navarra; de pulmón en Baleares y Canarias; de mama en Andalucía, Aragón, Comunidad Valenciana y Melilla; de útero en Ceuta y Melilla; de ovario en La Rioja; de vejiga en La Rioja y Ceuta; y de cérvix claramente superior en Ceuta. El porcentaje de cambio anual de los cinco tipos de cáncer más frecuente en las mujeres, en las diferentes comunidades autónomas se muestra en la Tabla IV.



**Tabla IV. Tasas ajustadas de mortalidad (población europea): porcentaje de cambio anual (%Δ) en el período 1997-2006 para los cinco tumores más importantes en mujeres, para las distintas comunidades autónomas. Tomada de [2].**

	ESTOMAGO			COLORRECTAL			PÁNCREAS			PULMÓN			MAMA		
	% Δ	IC 95%		% Δ	IC 95%		% Δ	IC 95%		% Δ	IC 95%		% Δ	IC 95%	
Andalucía	-3.78	-4.99	-2.56	-1.13	-1.88	-0.38	1.19	-0.19	2.58	2.96	1.63	4.31	-0.89	-1.59	-0.18
Aragón	-5.33	-7.48	-3.13	-1.17	-2.7	0.38	0.74	-1.76	3.3	3.94	1.19	6.77	-0.76	-2.21	0.72
Asturias	-4.5	-6.77	-2.17	-1.25	-2.88	0.41	1.23	-1.31	3.84	0.75	-1.74	3.3	-0.65	-2.2	0.93
Baleares	-0.06	-4.1	4.15	-2.3	-4.33	-0.22	0.7	-2.91	4.43	7.27	3.91	10.75	-3.41	-5.27	-1.51
Canarias	-4.94	-7.82	-1.96	-0.44	-2.21	1.35	0.71	-1.95	3.45	3.45	1.13	5.83	-3.04	-4.49	-1.58
Cantabria	-0.27	-4.01	3.62	-2.11	-4.65	0.49	3.58	-0.29	7.6	3.13	-0.94	7.36	-1.85	-4.3	0.67
Castilla-La Mancha	-3.41	-5.35	-1.44	-0.83	-2.23	0.58	1.81	-0.55	4.23	3.32	0.69	6.03	-2.01	-3.4	-0.6
Castilla-León	-3.75	-5.05	-2.43	-0.98	-2	0.05	0.9	-0.89	2.71	2.74	0.85	4.67	-1.1	-2.18	-0.02
Cataluña	-3.42	-4.55	-2.28	-1.77	-2.47	-1.06	1.54	0.33	2.76	3.19	2	4.38	-2.4	-3.07	-1.73
Valencia	-3.87	-5.29	-2.42	-1.17	-2.06	-0.27	0.61	-0.95	2.2	3.09	1.57	4.63	-1.46	-2.33	-0.59
Extremadura	-4.55	-7.09	-1.95	-0.47	-2.2	1.29	2.14	-0.76	5.12	2.7	-0.67	6.19	-1.63	-3.36	0.14
Galicia	-3.54	-4.87	-2.2	-0.99	-1.99	0.02	2	0.31	3.72	2.77	1.05	4.51	-1.15	-2.22	-0.07
Madrid	-3.67	-4.93	-2.39	-0.62	-1.46	0.22	2.31	0.88	3.77	3.8	2.5	5.12	-2.64	-3.42	-1.86
Murcia	-5.51	-8.29	-2.64	-1.49	-3.32	0.38	1.79	-1.54	5.23	-0.47	-3.65	2.81	-2.02	-3.74	-0.26
Navarra	-5.87	-9.28	-2.33	-1.61	-4.05	0.88	-0.76	-4.25	2.85	3.33	-0.68	7.5	-2.68	-5.05	-0.24
País Vasco	-4.64	-6.46	-2.79	-1.46	-2.74	-0.15	-0.25	-2.23	1.77	2.64	0.69	4.64	-3.14	-4.33	-1.93
La Rioja	0.56	-4.43	5.81	-3.41	-6.62	-0.09	1.15	-4.02	6.61	4.93	-1.38	11.65	-3.39	-6.71	0.06

En relación a los países de la Unión Europea, España, ocupa una situación intermedia en mortalidad por cáncer en los hombres (aunque presenta una mortalidad baja para el cáncer de próstata); por el contrario, en las mujeres la tasa de mortalidad global por cáncer es una de las más bajas de Europa (Tabla V).

### 1.2.2. Incidencia

Para conocer los datos de casos incidentes en las distintas poblaciones, se dispone de una serie de registros de todos los casos nuevos. En España, existen registros de cáncer poblacionales en Albacete, Andalucía, Asturias, Canarias, Cantabria, Castilla-León, Cuenca, Galicia, Girona, Granada, Mallorca, Murcia, Navarra, La Rioja, Tarragona, País Vasco y Zaragoza. Además de los anteriores, existen también el Registro de Cáncer de Mallorca, el Registro de Cáncer de Guipúzcoa, el Registro de Cáncer de Cantabria, el Registro poblacional de Cáncer de Castilla y León, el Registro de Cáncer de Andalucía y el Registro Gallego de tumores (aunque varios de estos registros todavía no han aportado datos). Asimismo, se cuenta también con un registro poblacional reconocido por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) en Valencia que recoge exclusivamente tumores infantiles. Los registros poblacionales de cáncer son imprescindibles para conocer la incidencia y la prevalencia del cáncer y para evaluar la supervivencia de los pacientes. Permiten cuantificar la incidencia de cáncer en cohortes específicas seguidas en el tiempo facilitan la evaluación de los programas de diagnóstico precoz y son imprescindibles para la implementación de estudios de casos y controles en la investigación sobre factores de riesgo.

La incidencia de cáncer en los registros españoles en el período 1998-2002 fue de entre 324 y 511 casos/100.000 hombres y de entre 204 y 286 casos/100.000 mujeres. Estudios publicados anteriormente sugieren un gradiente sur-norte en hombres. La incidencia para este período fue más alta en los Registros del País Vasco, Asturias, Girona, Tarragona y Navarra, que en los Registros de Canarias, Albacete, Granada o Murcia. Sin embargo, en las mujeres no se observa un patrón tan claro como en los hombres. Los Registros de Canarias y Murcia presentan tasas de incidencia en mujeres tan elevadas como los Registros del País Vasco, Navarra, Girona, Tarragona o Navarra.



Tabla V. Tasas ajustadas de mortalidad (población europea): porcentaje de cambio anual (%Δ) en los últimos 10 años, 1997-2006. Tomada de [2].

TUMOR	Hombres			Mujeres		
	%Δ	IC 95%		%Δ	IC 95%	
C.BUCAL Y FARINGE	-2.83	-3.32	-2.33	0.38	-0.72	1.49
ESÓFAGO	-2.07	-2.61	-1.53	-1.69	-3.06	-0.31
ESTÓMAGO	-3.57	-3.92	-3.23	-3.84	-4.28	-3.41
I. DELGADO	1.98	-0.55	4.58	1.00	-1.74	3.82
COLORRECTAL	0.28	0.01	0.54	-1.20	-1.49	-0.91
HIGADO	-1.71	-2.11	-1.31	-2.36	-2.90	-1.82
VESÍCULA	-2.58	-3.54	-1.60	-4.33	-5.02	-3.63
PANCREAS	0.81	0.35	1.27	1.31	0.82	1.81
PERITONEO	-3.61	-5.61	-1.58	-2.99	-4.82	-1.12
DIGESTIVO NO ESP	-1.76	-3.09	-0.42	-2.19	-3.58	-0.78
FOSAS NASALES	-2.09	-4.70	0.59	-1.79	-5.77	2.35
LARINGE	-4.32	-4.82	-3.81	0.83	-1.89	3.63
PULMON	-0.91	-1.07	-0.74	3.12	2.63	3.61
PLEURA	0.04	-1.69	1.80	-1.13	-3.81	1.62
OTROS TORAX	-3.13	-4.91	-1.32	1.39	-1.96	4.86
HUESOS	-3.27	-4.86	-1.65	-3.41	-5.28	-1.50
T. CONJUNTIVO	-0.66	-2.08	0.79	-1.37	-2.83	0.11
MELANOMA CUTANEO	0.14	-0.94	1.23	0.62	-0.55	1.81
PIEL	-2.81	-4.10	-1.50	-4.41	-5.80	-3.01
MAMA	-3.31	-5.87	-0.69	-1.84	-2.12	-1.56
ÚTERO	-	-	-	-1.51	-2.01	-1.01
ÚTERO CÉRVIX	-	-	-	-1.65	-2.55	-0.75
OVARIO	-	-	-	0.19	-0.32	0.70
OTROS GENIT.FEM	-	-	-	-6.23	-7.34	-5.12
PRÓSTATA	-3.41	-3.69	-3.13	-	-	-
TESTÍCULO	-1.00	-4.22	2.34	-	-	-
OTROS GENIT.MASC	-1.09	-3.13	0.99	-	-	-
VEJIGA	-0.36	-0.73	0.01	-0.74	-1.54	0.06
RIÑÓN	-0.65	-1.28	-0.01	0.27	-0.62	1.18
OJO	-2.28	-6.06	1.65	-2.67	-6.60	1.42
SNC	0.23	-0.37	0.83	0.83	0.16	1.51
TIROIDES	-1.63	-3.83	0.62	-3.27	-4.82	-1.70
OTROS ENDOCRINO	2.90	0.44	5.42	3.20	0.49	5.97
T. MAL DEFINIDOS	-0.66	-1.00	-0.33	-0.74	-1.13	-0.34
LNH	-1.27	-1.88	-0.66	-1.19	-1.83	-0.55
HODGKIN	-4.23	-6.00	-2.43	-2.47	-4.51	-0.37
MIELOMA	-1.30	-2.07	-0.52	-1.01	-1.78	-0.24
LLC	0.01	-1.15	1.18	0.32	-1.04	1.70
LEUCEMIA (TOTAL)	-0.45	-0.99	0.08	-0.91	-1.51	-0.31
TOTAL	-1.28	-1.37	-1.19	-1.06	-1.18	-0.95

Respecto a la aparición de casos nuevos, los tumores de mayor incidencia en España en hombres son los cánceres de pulmón, próstata y vejiga. En cuanto a las mujeres, el cáncer de mama es el más prevalente, seguido de los tumores de colon y útero.

La mayor incidencia por cáncer en hombres se registra en País Vasco, Girona, Navarra, Tarragona y Murcia con tasas ajustadas en torno a los 500 casos por 100.000 personas-año (Tabla VI). La incidencia es menor en los Registros de Cuenca y Albacete (tasas inferiores a los 350 casos por 100.000 personas-año). Por localizaciones tumorales, llama la atención las altas tasas de cáncer de colon en el País Vasco, Girona y Tarragona; de estómago en País Vasco, Asturias y Navarra, de hígado en el País Vasco, Asturias y Girona; de esófago en el País Vasco, Asturias y Navarra; de próstata en el País Vasco, Canarias, Girona y Navarra; y de linfomas no Hodgkin en Tarragona y el

País Vasco. Las tasas de cáncer de pulmón son muy altas en todos los Registros, en especial en Asturias, País Vasco y Girona, seguidos de Canarias, Murcia, Navarra, Tarragona y Zaragoza.

**Tabla VI. Tasas de incidencia de cáncer ajustadas a la población europea en los diferentes registros poblacionales españoles, hombres (casos/100.000 hombres). Tomada de [2].**

	Albacete	Asturias	País Vasco	Canarias	Cuenca	Girona	Granada	Murcia	Navarra	Tarragona	Zaragoza
TUMOR	1998 2002	1996 2002	1998 2002	1997 2002	1998 2002	1998 2002	1998 2002	1997 2002	1998 2002	1998 2002	1996 2002
C. BUCAL Y FARINGE	26.35	26.7	32.15	34.95	23.1	23.2	29.2	28.5	23.3	23.9	16.3
ESOFAGO	5.47	9.94	12.34	11.37	4.79	9.38	5.03	5.61	6.78	8.03	6.39
ESTOMAGO	18.80	23.81	28.82	15.54	19.03	18.47	16.17	17.82	23.69	18.56	18.40
I. DELGADO	0.41	1.03	1.11	0.88	0.48	1.59	0.98	1.33	1.16	0.88	0.65
COLON	22.10	35.71	41.03	28.77	25.81	43.26	27.09	34.91	33.97	39.39	26.75
RECTO	17.18	19.48	25.94	16.62	15.56	21.79	16.47	22.94	24.32	21.22	16.88
HIGADO	7.49	14.16	15.84	12.48	6.96	13.32	11.70	9.99	11.65	12.10	7.45
PANCREAS	7.81	8.36	11.05	12.01	8.14	9.75	7.03	8.89	12.27	8.72	6.36
FOSAS NAALES	0.27	2.37	1.22	1.11	0.47	0.57	0.76	0.46	1.05	0.76	1.28
LARINGE	13.92	20.55	22.54	15.12	14.68	13.75	15.70	20.02	18.45	16.70	21.36
PULMON	56.39	82.46	79.85	72.25	56.15	79.90	63.15	73.79	75.22	72.17	70.57
OTROS TORAX	0.76	0.54	1.07	0.76	0.36	0.81	0.54	0.91	0.95	1.19	0.68
HUESOS	1.20	1.47	1.41	0.94	0.45	1.92	1.09	0.98	1.18	0.83	1.47
MELANOMA CUTANEO	6.76	4.62	6.53	5.43	4.45	7.05	5.55	8.66	9.18	8.04	5.21
T. CONJUNTIVO	1.67	2.21	3.03	2.64	2.37	3.67	3.24	2.67	2.27	2.60	2.34
MAMA	0.45	0.80	1.02	0.87	0.64	0.50	0.75	0.85	0.91	0.78	0.68
OTROS GENIT. MASC.	0.00	0.29	0.35	0.25	0.00	0.12	0.11	0.20	0.23	0.16	0.12
PROSTATA	63.06	71.79	84.28	85.20	47.81	88.52	44.54	61.29	86.98	67.68	62.90
TESTICULO	3.37	2.27	3.20	2.20	3.17	3.92	2.30	2.70	2.62	3.72	2.50
RINON	6.91	13.40	16.19	6.30	6.95	10.42	6.25	7.14	13.16	8.69	8.01
VEJIGA	41.34	44.01	47.59	32.98	33.62	53.08	45.06	56.29	54.09	56.37	45.26
OJO	1.24	0.56	0.67	0.70	0.36	0.64	0.75	0.44	0.68	0.51	0.63
SNC	8.10	7.20	8.59	7.28	7.89	8.29	6.27	6.81	9.28	8.03	6.20
TIROIDES	1.37	1.80	2.01	2.32	1.44	2.86	1.27	2.42	3.25	1.94	1.71
OTROS ENDOCRINOS	0.43	0.24	0.06	0.04	0.00	0.15	0.30	0.26	0.06	0.23	0.13
T. MAL DEFINIDOS	13.07	25.52	19.77	18.86	7.84	17.91	15.58	14.31	13.21	15.25	7.00
HODGKIN	2.16	2.44	4.02	2.06	1.60	3.10	2.24	2.77	2.81	3.04	2.82
LNH	8.04	13.77	14.19	17.82	7.43	16.40	11.44	13.00	14.47	15.76	12.09
MIELOMA	4.78	4.71	4.81	5.21	6.42	4.78	4.16	5.07	3.02	4.76	4.36
LEU. LINF.	6.09	5.46	5.13	5.43	3.51	3.99	4.88	5.43	4.19	4.51	5.34
LEU. MIEL.	3.70	4.34	3.42	5.24	2.33	5.02	4.56	5.94	4.17	5.51	3.15
T. MALIGNOS MENOS PIEL	363.53	467.43	511.44	434.34	323.96	486.46	365.36	433.90	471.91	446.38	372.79
TOTAL	365.94	467.43	512.71	435.36	324.58	583.80	482.88	510.06	603.05	555.80	445.79

En cuanto a las mujeres, las tasas más altas se registran en Girona, Granada, Murcia, Navarra y Tarragona (Tabla VII). Albacete y Cuenca registran las tasas de incidencia más bajas. La incidencia de cáncer de mama es más elevada en cinco comunidades autónomas: Girona, Navarra, Tarragona, País Vasco y Canarias. Las tasas de incidencia de cáncer de colon son más elevadas en el País Vasco y Girona; las de cáncer de hígado en el País Vasco, Canarias, Girona y Tarragona. En cuanto al cáncer de pulmón, es considerablemente más frecuente en Canarias, País Vasco y Asturias, y el de vejiga en Tarragona y Navarra. Finalmente la mayor incidencia de cáncer de cérvix se registra en Canarias; y la de ovario en Asturias.

En todos los registros españoles, el cáncer de mama es el tumor más frecuente en mujeres, responsable de más del 25% de los casos de cáncer, seguido del cáncer de colon y de cuerpo del útero.

En términos globales (ambos sexos) el cáncer colorrectal es el tumor que presenta mayor incidencia en nuestro país (25.600 casos anuales); a continuación viene el cáncer de pulmón (18.800 nuevos casos), el cáncer de mama (16.000 nuevos casos), y el de próstata (13.300 nuevos casos).

Respecto a la incidencia de cáncer en los países de nuestro entorno, en hombres, España presenta unas tasas de incidencia bajas, y en mujeres es la más baja de la Unión Europea.

Tabla VII. Tasas de incidencia de cáncer ajustadas con la población europea en los diferentes registros poblacionales españoles, mujeres (casos/100.000 mujeres). Tomada de [2].

	Albacete	Asturias	País Vasco	Canarias	Cuenca	Girona	Granada	Murcia	Navarra	Tarragona	Zaragoza
TUMOR	1998 2002	1996 2002	1998 2002	1997 2002	1998 2002	1998 2002	1998 2002	1997 2002	1998 2002	1998 2002	1996 2002
C. BUCAL Y FARINGE	3.55	4.11	5.00	4.40	3.85	3.56	4.58	4.66	3.89	3.31	2.70
ESOFAGO	0.33	0.81	1.22	1.35	0.48	1.32	0.59	0.64	0.92	0.73	0.56
ESTOMAGO	8.74	9.82	10.65	7.36	7.60	9.75	8.13	9.03	10.27	8.04	8.50
I. DELGADO	0.52	0.75	0.66	0.62	0.94	0.50	0.50	0.51	0.54	0.62	0.59
COLON	17.81	19.07	20.98	20.95	18.60	27.56	18.97	24.44	21.34	25.90	16.76
RECTO	6.97	8.50	11.12	9.83	8.01	10.82	9.15	11.18	10.81	11.31	10.16
HIGADO	2.91	2.71	4.67	4.71	3.14	4.39	3.71	3.27	3.00	4.07	2.58
PANCREAS	4.24	4.86	7.03	6.84	4.26	6.38	4.97	4.87	6.73	7.08	4.19
FOSAS NAALES	0.20	0.54	0.37	0.37	0.43	0.21	0.23	0.20	0.32	0.39	0.34
LARINGE	0.28	0.64	1.12	0.66	0.00	0.25	0.24	0.64	0.54	0.34	0.54
PULMON	4.85	8.11	9.70	10.52	4.86	7.45	4.60	6.77	9.46	5.88	5.59
OTROS TORAX	0.72	0.51	0.43	0.23	0.54	0.45	0.20	0.39	0.34	0.49	0.35
HUESOS	0.83	0.71	0.67	0.58	0.59	1.08	0.43	0.98	0.48	1.33	1.38
MELANOMA CUTANEO	6.31	7.52	8.44	6.47	3.04	8.48	6.16	8.85	9.26	10.04	5.29
T. CONJUNTIVO	1.27	1.89	1.95	1.61	3.65	1.79	2.52	1.71	2.22	2.36	1.89
MAMA	63.81	72.22	86.61	82.76	60.23	90.30	75.04	77.05	88.61	86.13	73.47
OTROS GENIT. FEM.	1.27	0.77	0.54	0.65	0.47	0.46	0.13	0.51	0.27	0.54	0.25
CERVIX	6.69	9.07	6.42	11.37	6.76	8.44	7.69	8.58	5.47	9.27	5.33
CUERPO UTERO	14.89	14.56	16.19	16.39	16.42	18.37	19.18	17.14	20.24	17.61	15.29
OVARIO	8.66	15.44	10.89	10.56	11.37	10.84	10.93	11.13	12.29	11.02	9.46
PLACENTA	0.00	0.00	0.04	0.00	0.00	0.06	0.04	0.00	0.06	0.23	0.00
RIÑON	3.55	4.70	5.54	3.09	3.98	4.50	3.80	3.49	4.49	3.78	3.75
VEJIGA	4.76	5.69	6.85	4.15	5.09	7.19	4.51	6.38	7.50	8.20	5.62
OJO	0.46	0.49	0.50	0.22	0.42	0.37	0.18	0.34	0.45	0.68	0.42
SNC	3.79	5.95	6.56	5.33	5.55	6.40	4.52	4.62	6.95	7.68	4.72
TIROIDES	5.57	5.64	4.92	7.75	3.81	7.80	8.93	8.78	12.09	5.33	4.98
OTROS ENDOCRINOS	0.19	0.11	0.09	0.05	0.00	0.00	0.12	0.06	0.08	0.14	0.13
T. MAL DEFINIDOS	9.00	11.58	9.97	10.15	6.45	10.49	8.80	8.67	8.25	8.97	3.42
HODGKIN	1.46	2.25	2.45	1.76	1.41	1.72	1.37	1.80	2.51	2.06	1.77
LNH	8.56	10.46	9.88	13.93	4.58	12.45	8.17	9.65	10.63	11.12	8.47
MIELOMA	3.89	3.80	3.02	3.75	2.79	3.98	4.28	4.01	2.43	3.13	3.17
LEU. LINF.	4.31	3.46	2.60	3.56	2.90	2.99	2.55	4.02	2.26	3.25	3.45
LEU. MIEL.	2.92	2.64	2.47	3.24	2.90	3.10	3.76	3.76	2.51	2.64	2.41
T. MALIGNOS MENOS PIEL	215.67	248.15	270.00	263.73	204.15	286.33	239.58	256.72	279.37	274.93	214.98
TOTAL	217.59	248.15	271.19	264.87	205.03	352.05	314.75	303.33	375.23	355.59	258.37

### 1.2.3. Supervivencia

Es el indicador más importante de la eficacia del sistema asistencial en la lucha contra el cáncer. Este indicador refleja en qué medida, los casos son diagnosticados en un estadio potencialmente curable y el grado de eficacia de los procedimientos terapéuticos.

Las estimaciones para España proceden de los Registros de Cáncer de Albacete, Castellón, País Vasco, Girona, Granada, Murcia, Navarra y Tarragona. EURO CARE ha llevado a cabo el seguimiento de todos los casos de cáncer incluidos en los registros de cáncer europeos participantes en el estudio, todos ellos registros de base poblacional, minimizando así los posibles sesgos de selección. Es la única fuente homogénea y sistematizada de información existente en Europa que permite la interpretación de los resultados y la comparación entre países.

Los datos de supervivencia global indican tasas muy similares en España a los obtenidos en la media europea y los países de nuestro entorno. Estos datos se confirman tanto en hombres como en mujeres.

España sigue en general la misma tendencia que el resto de Europa en cuanto a aumento de la incidencia y de la supervivencia en los últimos años. De hecho, desde los años 90, la supervivencia para las mujeres ha aumentado de un 56,4% a un 59% en el 2002 y en hombres de un 44% a un 49,5% en el mismo período.

Para el conjunto de la población europea, la supervivencia relativa a los 5 años es superior al 80% para los cánceres de testículo, tiroides, enfermedad de Hodgkin, melanoma y mama en mujeres. Con una supervivencia intermedia (69-79% a los 5

años) encontramos los cánceres de cuerpo de útero y próstata. En muchos otros tipos de cáncer la supervivencia es del 20-60%, incluido cánceres bastante frecuentes, como los tumores de vejiga (65,8%), colorrectales (53,5%), ovario (34,2%) y estómago (24,1%). En España, los valores son similares (Tabla VIII). Los tipos de cáncer que resaltan por su mala supervivencia (inferior al 20% a los 5 años) son la leucemia mieloide aguda y los cánceres de pulmón, esófago, hígado, pleura y páncreas. Son tumores que generalmente se diagnostican en fases muy avanzadas, o frente a los que no disponemos de tratamientos efectivos.

Las razones de las mejoras en supervivencia de los cánceres más frecuentes se deben a un mejor conocimiento de la biología del cáncer, a la investigación clínica y a las campañas de detección precoz.

Actualmente hay evidencia sobre la eficacia del cribado de cáncer de mama, de cérvix y colorrectal.

Tabla VIII. Supervivencia relativa a los 5 años por tipo de cáncer en adultos españoles diagnosticados entre 1995-1999 (hombres y mujeres). Resultados del proyecto EUROCARE-4. Tomada de [2].

TUMOR	Número de casos	Supervivencia relativa 5 años (%)
Labio	927	98.0
Testículo	400	94.9
Melanoma	1899	83.7
Tiroides	938	82.0
Mama	13279	80.3
Enfermedad de Hodgkin	720	80.1
Leucemia Linfática Crónica	732	77.5
Próstata	7345	75.4
Vejiga	6945	73.7
Cuerpo útero	2479	73.1
Pene	187	72.1
Glándulas salivares	180	68.5
Laringe	2595	63.8
Cérvix	1172	62.7
Tejido Conjuntivo	510	61.5
Riñón	2196	58.9
Vagina	369	58.3
Colon	8265	54.9
Hueso	214	53.9
Linfoma no-Hodgkin	3198	51.9
Recto	5077	51.7
Boca	841	50.6
Todos	85611	49.3
Nasofaringe	230	47.4
Nariz	139	45.2
Lengua	754	43.7
Leucemia mieloide crónica	371	39.7
Intestino delgado	200	39.2
Ovario	1359	36.9
Mieloma múltiple	1018	34.0
Orofaringe	438	33.1
Estómago	4962	27.8
Leucemia linfática aguda	148	27.0
SNC	1621	17.1
Tracto biliar	1449	15.8
Leucemia mieloide aguda	495	14.7
Hígado	2128	11.5
Pulmón	11334	10.7
Esófago	1306	9.7
Pleura	178	6.0
Páncreas	1939	5.3

### 1.2.4. Situación del cáncer en Castilla-La Mancha

#### Estructura demográfica

Castilla-La Mancha tiene una gran extensión territorial (79.463 km<sup>2</sup>) y una población de 1.994.200 habitantes, por lo que mantiene la densidad de población más baja de España 25,09 hab./km<sup>2</sup>. El 82,8% de la población se concentra en los municipios de más de 2.000 hab. Un 54% son núcleos pequeños, caracterizados por su dispersión geográfica, una baja densidad de población y un índice envejecimiento de los más elevados de España superior al 25%. [9].

De acuerdo a las estimaciones del Instituto de Estadística de Castilla-La Mancha (IES) a 1 de enero de 2006, la población residente en la región asciende a un total 1.994.200 habitantes; de ellos 966.110 son hombres (50,2%) y 958.090 son mujeres (49,8%). En los próximos cinco años se alcanzarán los dos millones de habitantes

En la Tabla IX se muestra la distribución provincial de la población; se observa que la provincia de Toledo es la más poblada, con 611.962 habitantes, seguida de Ciudad Real con 505.282 habitantes, Albacete con 386.519 habitantes, Guadalajara con 212.896 habitantes; y la de menor tamaño de población Cuenca, con 207.541 habitantes. La razón entre sexos, como cabía esperar, se aproxima a la relación 1/1 y es homogénea en el conjunto de las cinco provincias castellano-manchegas.

Tabla IX. Número de habitantes según sexo. España y Castilla-La Mancha (1 enero 2006). Tomada de [9].

PROVINCIA	SEXO		TOTAL
	Varones	Mujeres	
AB	193.628 50.09	192.891 49.90	386.519
CR	250.650 49.60	254.632 50.39	505.282
CU	104.438 50.32	103.103 49.68	207.541
GU	108.702 51.06	104.194 48.94	212.896
TO	308.692 50.44	303.270 49.56	611.962
CLM	966.110	958.090	1.924.200

Según la pirámide de población elaborada (Figura 3), la estructura de población por edad y sexo muestra una población en proceso de envejecimiento, con un peso por debajo del 10% en población infantil (de 0 a 14 años). La población potencialmente activa (de 16 a 65 años) cuenta con un 34,08% hombres y un 31,89% mujeres. Se aprecia una ligera pérdida de efectivos a partir de los 50 años, más acusada en el grupo de hombres (muertes prematuras).

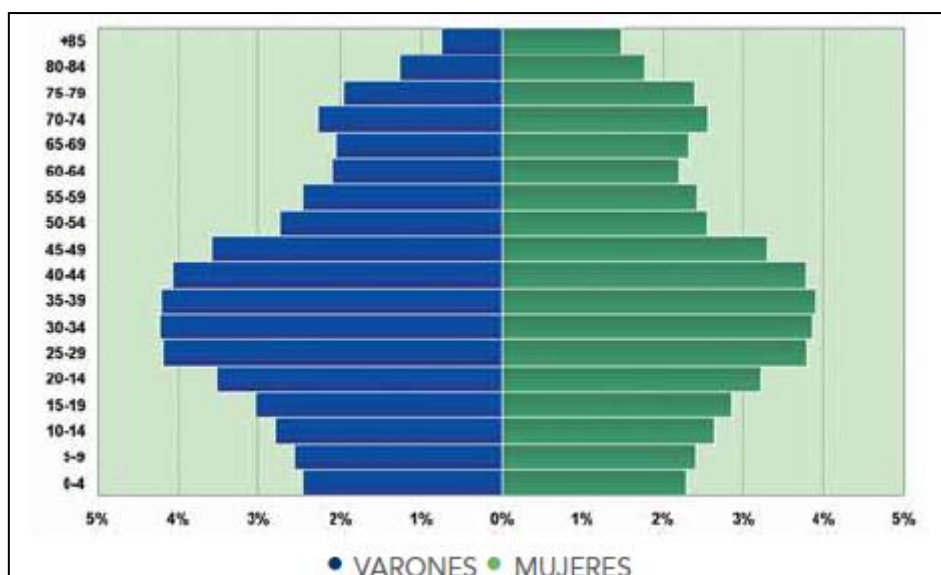


Figura 3 Pirámide de población a 1 de enero de 2006 en Castilla-La Mancha. Tomada de [9].

La acentuación del envejecimiento es el dato más consistente y con mayor impacto social y sanitario en los próximos años.

El envejecimiento de la población tiene importantes consecuencias en todas las dimensiones de la vida de las personas y de las sociedades. En los aspectos económicos afecta al desarrollo, a la inversión, a las tendencias de los mercados de trabajo, las pensiones, la tributación y las transferencias intergeneracionales.

En lo sanitario y lo social incide en la estructura y composición de las familias, las condiciones de vida, la organización y provisión de los cuidados de salud formales e informales. El aumento de la población mayor de 65 años, y en particular la que supera los 75 años, plantea nuevos retos al sistema de protección social y a los sistemas sanitarios. Como en el conjunto de los países de la Unión Europea, para el año 2010 se espera que la población española de 65 y más años supere los siete millones de personas, y que el grupo de población entre 70 y 80 años constituya el 50% del Índice de Envejecimiento (porcentaje de población de 65 años y más) y que al mismo tiempo los mayores de 80 años sean un 25% del total. En España la esperanza de vida alcanzará los 79,7 años en 2010, 80,6 años en 2020 y 82,6 años en 2050.

### **1.3. Epidemiología del Cáncer en Castilla-La Mancha**

#### **1.3.1. Mortalidad**

Desde el año 2002, en cáncer es la primera causa de muerte en hombres, por número de defunciones (30,8% en 2004) y la segunda por número de años potenciales de vida perdidos (APVP) (29,1%) después de las causas externas. En el año 2004 se produjeron



4.430 defunciones por tumores (2.794 en hombres y 1.636 en mujeres) lo que supuso en términos absolutos el 25,4% de la mortalidad entre los hombres [9].

En hombres, los tumores que causaron mayor mortalidad fueron el cáncer de pulmón (25,9%); el de próstata (10,8%), colon-recto (10,5%), el cáncer de estómago (7,2%), de vejiga (6,4%), el cáncer primario de hígado (4%) y cáncer de páncreas (3,7%).

En mujeres, el cáncer es la segunda causa por número de defunciones (19,5%) y la primera por número de Años Potenciales de Vida Perdidos (APVP) (44%). La mayor mortalidad en este grupo se sitúa en el cáncer de mama (14,8%), colon-recto (14,7%), de estómago (7,1%), cáncer de páncreas (5,4%), cáncer de útero (4,9%) cáncer de ovario (4,8%) y cáncer de pulmón (4,5%).

La tasa bruta de mortalidad por tumores en el año 2004 fue de 241,10 por 100.000 habitantes (304,61 por 100.000 en hombres y 177,80 por 100.000 en mujeres).

La mortalidad prematura por tumores muestra que el cáncer de pulmón en hombres y el de mama en mujeres, siguen siendo los dos tumores que mayor porcentaje de APVP causan tanto en España como en Castilla-La Mancha, en este período (Figura 4).

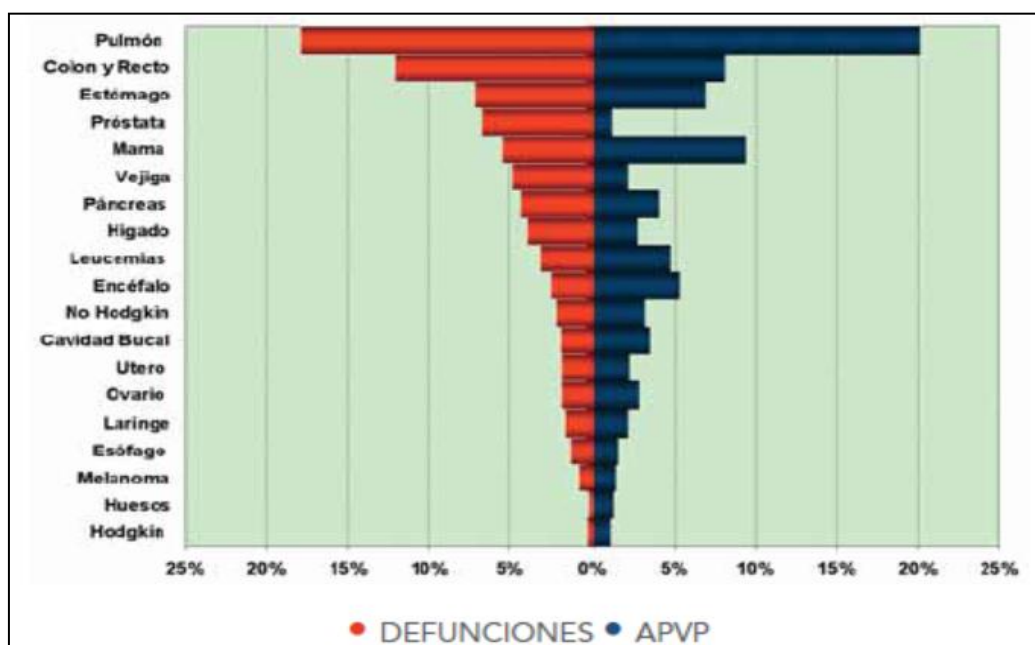


Figura 4 Porcentaje del nº de defunciones y de APVP por tumores. Castilla -La Mancha 200-2004 (ambos sexos).Tomada de [9].

### 1.3.2. Incidencia del cáncer en Castilla-La Mancha

Según la localización, los tumores más frecuentes, en ambos sexos (Figura 5), son: colon-recto 4.426 casos (12,3%); pulmón 3.927 casos (10,9%); mama 3.437 casos (9,6%); próstata 3.413 casos (9,5%); estómago 2.209 casos (6,2%); vejiga 2.158 casos (6%); y labio, boca y faringe, con 1.553 casos (4,3%) (Figura 6).

En general los hombres tienen tasas específicas de incidencia superiores a las de las mujeres en las edades respectivas; sin embargo, las tasas específicas de las mujeres de 25 a 49 años son superiores a las de los hombres en esas mismas edades, quizá como consecuencia de la incidencia del cáncer de mama que alcanza tasas elevadas en edades relativamente tempranas.

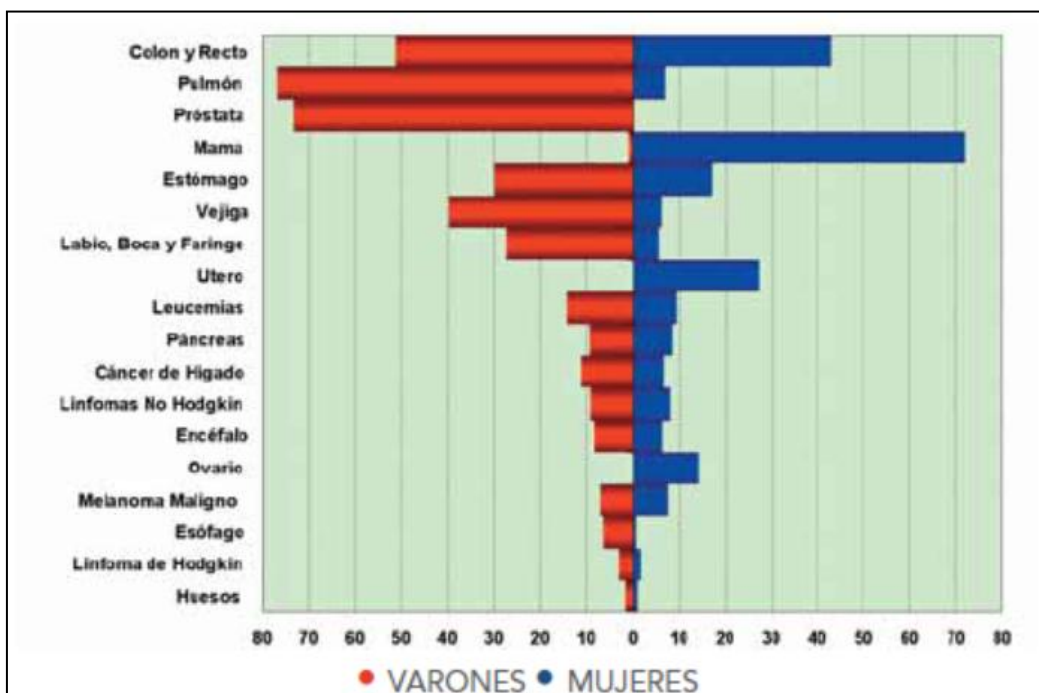


Figura 5. Tasas brutas por 100.000 htes. de incidencia de tumores. Castilla-La Mancha 1991-2002. Tomada de [9].

### 1.1.1. Plan Oncológico de Castilla-La Mancha 2007-2010

El Plan Oncológico de Castilla-La Mancha [9] nace con el fin de potenciar la prevención y el diagnóstico precoz, reducir la incidencia y mortalidad debida a las patologías oncológicas, mejorar los resultados clínicos, la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Las enfermedades oncológicas por su incidencia y prevalencia en la población y por su elevada tasa de mortalidad son una prioridad en salud pública. En los últimos años se han producido avances importantes en el diagnóstico y tratamiento del cáncer, por lo que se puede decir que en la actualidad casi el 50% de los pacientes diagnosticados de cáncer pueden ser curados; en algunos tipos de cáncer, como el de mama ya se ha alcanzado el 70% de curación. El cáncer es ya una enfermedad



prevenible, evitable y está considerada como enfermedad crónica, por su progresivo descenso en la mortalidad.

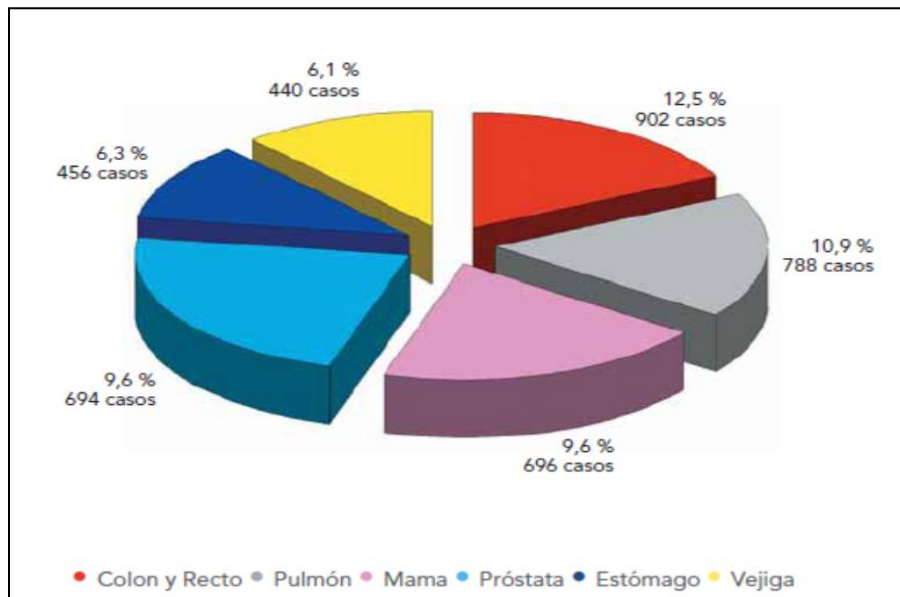


Figura 6. Tumores más frecuentes en ambos sexos. Tomada de [9].

Las políticas de salud deben estar fundamentalmente basadas en estrategias que ayuden a prevenir el desarrollo de los cánceres o aumentar la probabilidad de que un cáncer se cure. Al mismo tiempo deben aportar a las personas y a la sociedad en su conjunto instrumentos eficaces de promoción de hábitos saludables basados en la información, la comunicación, el consejo profesional y la participación en la toma de decisiones sobre su salud.

El Plan Oncológico de Castilla-La Mancha 2007–2010 asume el enfoque de salud pública como eje transversal de todas las actuaciones previstas. Por ello, propone, un conjunto de objetivos y medidas dirigidas a la incorporación progresiva de las innovaciones en tecnologías sanitarias orientadas a mejorar la calidad de los diagnósticos y tratamientos en las enfermedades neoplásicas, y la seguridad de las prácticas clínicas, basados en criterios de buena práctica, con especial atención a la seguridad del paciente y prevención de los efectos adversos y la protección de los derechos de los pacientes y la Ley de Garantías en Atención Especializada. Además de considerar como factores críticos la inversión en investigación y la formación de los profesionales como estrategia de mejora continua de la calidad de la atención.

Las acciones previstas en el Plan Oncológico de Castilla-La Mancha, 2007–2010 se dirigen a la población general y a diferentes grupos de atención preferente (población diana):

-Las líneas de Acción de Promoción de Salud, Prevención Primaria y Diagnóstico Precoz se dirigen a la población general, poniendo mayor énfasis en los grupos más vulnerables.

-Los objetivos y recomendaciones correspondientes a las Líneas de Acción de Prevención Secundaria y Terciaria se orientan a las personas y grupos en riesgo.

-Las Líneas de Acción de Asistencia Sanitaria se dirigen, específicamente, a los pacientes con sospecha clínica o diagnóstico de patología tumoral, con independencia del órgano o tejido afectado y de su estadificación.

Dentro de esta línea de acción se establecen objetivos y recomendaciones sobre la atención a los cuidados paliativos de pacientes con una enfermedad terminal de origen oncológico, con un pronóstico de vida limitado y a su entorno familiar.

El propósito de este Plan es difundir entre los profesionales sanitarios, los investigadores y la sociedad las recomendaciones actuales sobre prevención, detección precoz y prácticas clínicas avaladas por estudios científicos, y para ello se toman como punto de partida la información difundida por los organismos internacionales y las recomendaciones de los expertos.

## ***1.2. Epidemiología del cáncer de próstata***

De todos los cánceres diagnosticados en el hombre en todo el mundo un tercio son urológicos y el más frecuente de todos ellos es el cáncer de próstata. Es el segundo en el diagnóstico (889.000 casos nuevos, el 13,6% del total) y el quinto cáncer más común en general.

La carga global del cáncer de próstata aumentó de 200.000 nuevos casos cada año desde 1975 para llegar a un estimado de 700.000 nuevos casos en 2002. En Europa, se estimó que en 2006 el cáncer de próstata era el cuarto cáncer más común diagnosticado en hombres, con 345.900 nuevos casos en 2006 y 87.400 muertes registradas (Figura 7); en el año 2008, se diagnosticaron 382.300 nuevos casos y 89.300 fallecimientos [10]. En EE.UU se diagnosticaron 192.280 nuevos casos en 2009 y fallecieron 27.360 [11].

La incidencia del cáncer de próstata aumenta rápidamente, aunque en algunos países la mortalidad ha comenzado a decaer.

Las tasas más altas se registran en Austria/Nueva Zelanda (104.2 por 10.000) occidental y norte de Europa, América del Norte en gran medida debido a la utilización del Antígeno Prostático Específico (PSA) como método de cribado.

En algunas regiones en desarrollo también encontramos tasas relativamente altas como el Caribe, América del Sur y África subsahariana. La menor tasa estandarizada por la edad es el Sudeste de Asia central (4.1 por 100.000).

Con una mortalidad estimada en 2008 de 258.000 casos, convirtiéndose en la sexta causa principal de fallecimiento en el hombre (6,1% del total). Debido a que la prueba de PSA tiene un efecto mucho mayor sobre la incidencia que sobre la mortalidad, hay menos variación en las tasas de mortalidad en todo el mundo (10 veces) que la que se observa en la incidencia (25 veces) y el número de muertes por cáncer de próstata es casi el mismo en los países desarrollados y las regiones en desarrollo. Las tasas de mortalidad son generalmente altas en poblaciones predominantemente afroamericanas (el Caribe, el 26,3 por 100.000 y en el África subsahariana, ASR 18-19 por 100.000), muy baja en Asia (ASR 2,5 por 100.000 en el este de Asia, por ejemplo) e intermedios en Europa y Oceanía.

El cribado masivo con el antígeno específico ha contribuido en el declinar de la mortalidad, pero no explica todo el efecto. La etiología del cáncer de próstata es poco conocida relacionándose con exposiciones ambientales, estilos de vida, antecedentes familiares y factores genéticos. El tabaco y el alcohol no están asociados en principio como factores de riesgo.

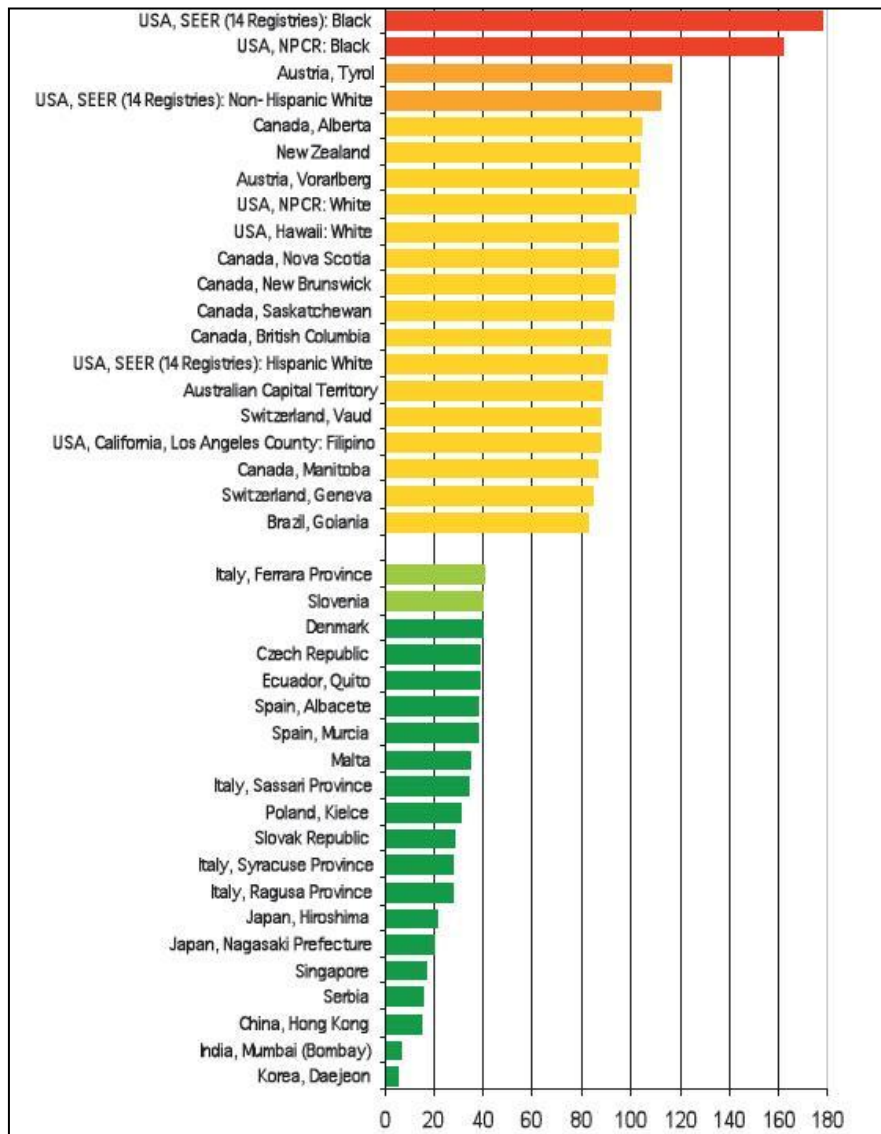


Figura 7. Tasas más altas y más bajas de incidencia de cáncer de próstata para el periodo de 1998-2002, en los distintos países del mundo. Tomada de [1].

Las tasas más altas se observan en las distintas poblaciones de los Estados Unidos, especialmente entre la afro-americana. Las tasas más bajas se registraron en poblaciones de Italia, España, Corea, China y la India.

### 1.2.1. Mortalidad del cáncer de próstata en España

El cáncer de próstata es el tumor maligno que presenta la tercera tasa más alta de mortalidad en hombres en España, tras el cáncer de pulmón y el colorrectal, superando las 5.000 muertes al año [2].

En 2002 el cáncer de próstata fue responsable de 5.664 defunciones, con una tasa cruda de mortalidad de 29,31 por 100.000 habitantes y una tasa ajustada (población estándar europea) de 21,48 casos por 100.000 habitantes.

La dinámica de la mortalidad por cáncer de próstata en España en el período 1980–2004 muestra un incremento del 57,5% (IMA de 2,4%), aunque en los últimos cinco años desciende un 1,5% anual. En el año 2004 se produjeron en España 5.694 defunciones lo que supone el 9% de las muertes por todos los cánceres en hombres. La tasa bruta de mortalidad fue de 27,17 por 100.000 hombres. La tasa ajustada de mortalidad por cáncer de próstata en España (2000-2004) fue de 27,26 por 100.000 hab. (27,58-26,94). De 1980 a 2004 esta tasa ha experimentado un descenso del -8,5% (IMA de -0,4%).

El riesgo acumulado de morir por cáncer de próstata entre el nacimiento y los 65 años de edad es de 0,16%. El 94,5% de las defunciones se produjeron con más de 64 años de edad.

En 2006 se produjeron en España 5.409 defunciones este tumor, lo que supone una tasa estandarizada por edad de 18 defunciones por 100.000 habitantes. También en la Unión Europea el cáncer de próstata es el tercero como causa de muerte, siendo la tasa para el conjunto de países de la Unión en el año 2001 de 13,9 por 100.000. Según las estimaciones parciales de la prevalencia realizadas por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), en España existirían 44.100 pacientes con cáncer de próstata de diagnóstico reciente (últimos 5 años).

La edad media de los fallecidos era de 74,93 años. Es un tumor en el que se observa claramente el efecto de la edad sobre la mortalidad: el cáncer de próstata es raro en hombres menores de 50 años, pero luego su incidencia aumenta rápidamente con la edad, de forma que el 90% de los casos aparecen en mayores de 65 años y la muerte se produce alrededor de los 75 años. Desde 1998 la mortalidad empieza a disminuir (Porcentaje de Cambio Anual 1998-2000: -0,17), a un ritmo del 3,6% anual; disminución que afecta a las Comunidades Autónomas de Baleares, Valencia, Cataluña y Madrid, mientras que en las restantes Comunidades Autónomas la tendencia continua siendo ascendente.

Los avances en el diagnóstico y tratamiento de este tumor pueden suponer una estabilización de las cifras de mortalidad a pesar del aumento de la incidencia, también la mayor exactitud diagnóstica y de la certificación de la causa de muerte puede condicionar un aumento de la mortalidad. Sin embargo, es un hecho aceptado que muchos tumores de próstata permanecen latentes: aproximadamente sólo un tercio de los que se descubren en autopsias se han manifestado clínicamente.

Las diferencias en la mortalidad por cáncer de próstata entre las provincias españolas no son demasiado pronunciadas y no se aprecia un claro patrón geográfico (Ver Figura 7 y Figura 8).

Las tasas ajustadas de mortalidad oscilan entre cifras de 15,5-16 por 100.000 habitantes en las provincias con menor mortalidad (Melilla, Guadalajara, Almería y Cáceres) y

cifras de 27,5- 28 por 100.000 en las que presentan mayor mortalidad (Balears, Las Palmas de Gran Canaria y Castellón).

La mortalidad en España se mantiene estable si bien hay algunas diferencias geográficas que no son significativas.

Según el último informe de EUROSTAR [12], el cáncer de próstata es la causa del 3% de todas las muertes de los hombres en la Unión Europea, y el 10% de los varones que fallecen por tumores malignos lo hacen como consecuencia de este tumor.

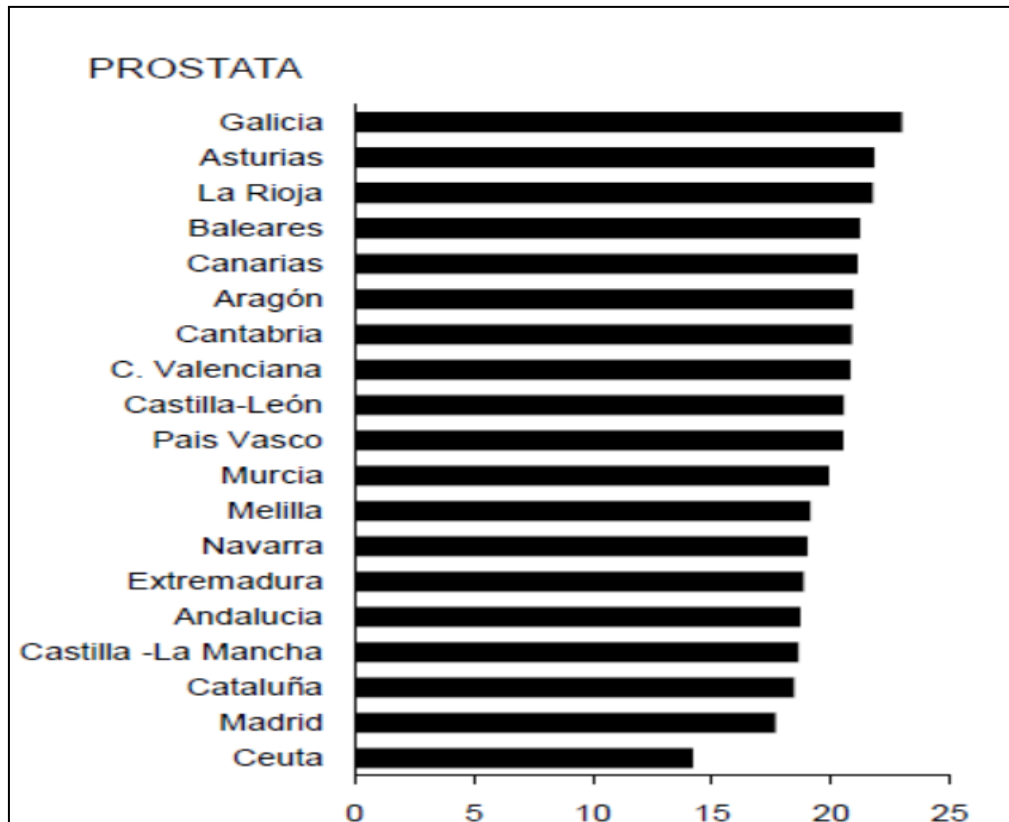


Figura 8. Tasa ajustada de mortalidad 2002-2006. Tomada de [2].

### 1.2.2. Incidencia del cáncer de próstata en España y Europa

La incidencia de cáncer de próstata en España se encuentra, junto a Grecia, entre las más bajas de la Unión Europea. Se ha estimado una incidencia anual de cáncer de próstata en España en el periodo 1997-2000 de 13.212 casos nuevos al año (IC 95%: 6.245-24.524), con una tasa ajustada de 56,29 por 100.000 habitantes (población estándar europea [13]).

La tasa de incidencia de cáncer de próstata estimada por la EUCAN para 1998 en España fue de 45,33 por 100.000 habitantes [14] (población estándar europea) con 10.659 casos nuevos en ese año, mientras que la tasa de incidencia estimada en la Unión

Europea para ese mismo año es de 67,55 por 100.000 habitantes, más de veinte puntos superior a la española (Figuras 9, 10 y 11).

En España, la tasa ajustada de incidencia estimada para 2006 es de 77.2 casos por 100.000 habitantes. En la Unión Europea en el año 2006 el cáncer de próstata fue el primer tumor maligno en incidencia, con una tasa ajustada de 106.2 casos por 100.000 habitantes, aunque existen importantes diferencias entre países, que oscilan entre la tasa de Irlanda (182 casos por 100.000) y la de Rumanía (32,2 por 100.000). En muchos países occidentales, entre los que se encuentran Francia, Suecia y Alemania, el cáncer de próstata se ha convertido desde hace unos años en el tumor más frecuente en hombres. Se calcula que para el 2015 habrá aproximadamente 16.000 nuevos casos del cáncer de próstata.

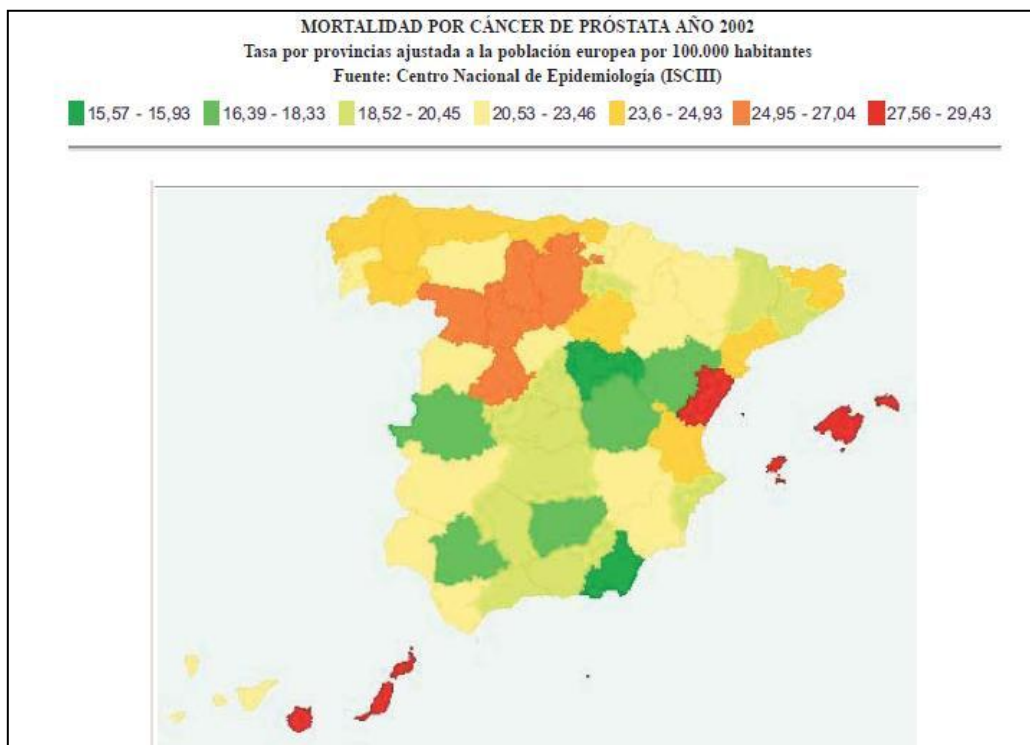


Figura 9. Distribución geográfica de la mortalidad por cáncer de próstata en España. Tomada de [15].

La incidencia de este tumor ha aumentado en los últimos años debido a tres hechos:

El aumento de la esperanza de vida (con el consiguiente aumento de la edad poblacional), la utilización, desde finales de los años 80, del antígeno prostático específico (PSA) que permite el diagnóstico en fase preclínica, aumentando así el número de casos diagnosticados si bien es cuestionada y no utilizada como técnica de despistaje poblacional y la mejora y extensión de los métodos diagnósticos de imagen.

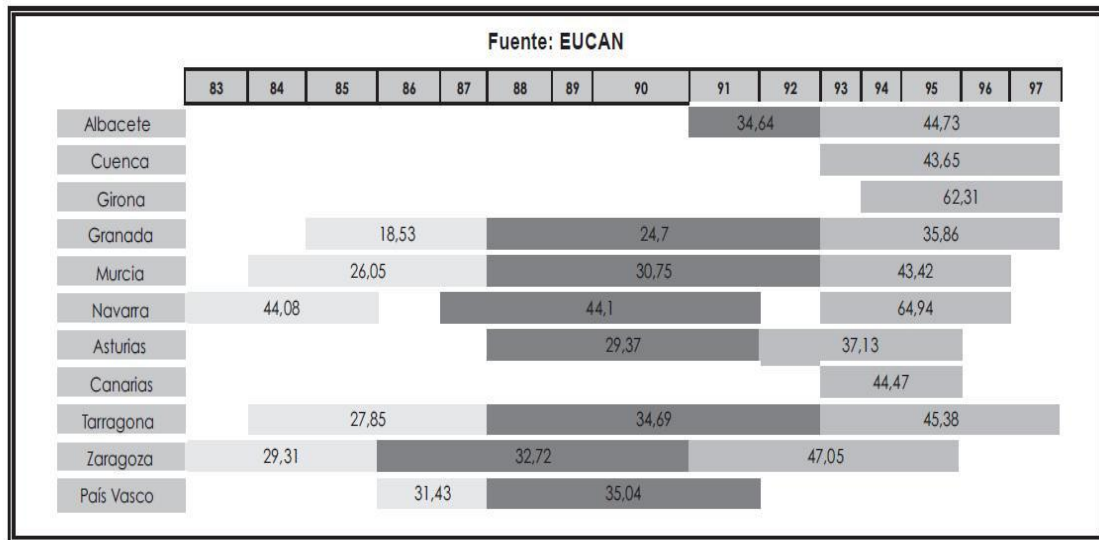


Figura 10. Incidencia de cáncer de próstata en los registros poblacionales españoles. Tomada de [15].

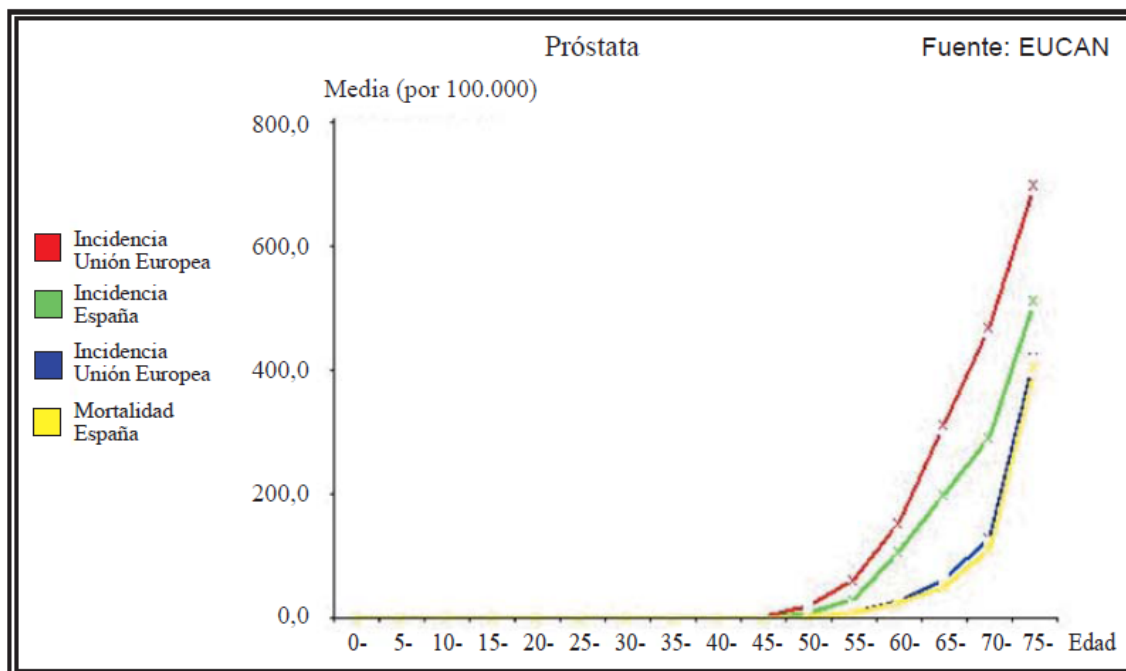


Figura 11. Incidencia y mortalidad por cáncer de próstata en España y los países de la Unión Europea. Tomada de [15].

### 1.2.3. Supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata en España y en Europa

La supervivencia de los pacientes diagnosticados de cáncer de próstata en España es del 86% al año del diagnóstico (IC 95%: 84,7-87,4) y del 65,5% a los 5 años (IC 95%: 63-68) [15]. La supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata en España es



comparable a la de otros países de nuestro entorno. En Europa, la supervivencia media al año del diagnóstico es de 87,8% (IC 95%: 87,3-88,3) y de 65,4% (IC 95%: 64,4-66,4) a los cinco años. Los últimos datos disponibles, sitúan la supervivencia relativa a los 5 años alrededor del 75% para España, similar a la europea (74%).

España se sitúa entre los países con baja incidencia y mortalidad y una supervivencia próxima a la media europea.

#### **1.2.4. Prevalencia del cáncer de próstata en España**

Se ha estimado una prevalencia parcial correspondiente a pacientes diagnosticados en el último año de 9.430 casos y de pacientes diagnosticados en los últimos cinco años de 36.492 casos [14]. La prevalencia de este tumor se estima continúa aumentando en los próximos años como consecuencia de la cada vez mayor utilización de técnicas de diagnóstico precoz, que permiten la detección de tumores que de otra forma podrían no haber sido nunca detectados, la mejor supervivencia de estos tumores diagnosticados en fases precoces y el aumento de la longevidad.

#### **1.2.5. Situación epidemiológica del cáncer de próstata en Castilla-La Mancha**

Si bien en España el cáncer de próstata es la tercera causa de muerte por tumores en hombres, después del cáncer de pulmón y el cáncer de colon y recto, en Castilla-La Mancha ocupa la segunda posición después del de pulmón. En esta comunidad, en el año 2004, se produjeron 311 defunciones por cáncer de próstata, lo que supone el 11,1% de las muertes por todos los cánceres en hombres. [9]

La dinámica de la mortalidad por cáncer de próstata en España muestra un incremento del 57,5% (IMA de 2,4%), aunque en los últimos cinco años desciende un 1,5% anual. En Castilla-La Mancha, de la misma forma, la mortalidad se ha incrementado en un 50,9% con incremento medio anual de 2,1%. En España para el período en estudio (1980-2004) se consolida el descenso del -8,5% (IMA de -0,4%). En Castilla-La Mancha, la tasa ajustada de mortalidad por cáncer de próstata desciende un 5,6% (IMA de -0,2%); con una tasa bruta de mortalidad 33,91 por 100.000 habitantes.

La tasa ajustada de mortalidad por cáncer de próstata fue de 25,54 por 100.000 hab. (26,87-24,21). El riesgo acumulado de morir por cáncer de próstata entre el nacimiento y los 65 años es de 0,13%.

Es un tumor que afecta a hombres con edad avanzada. El 96% de las defunciones ocurren superados los 65 años. Las tasas específicas por edad, en el período 2000–2004, tanto en España como en Castilla-La Mancha, demuestran que a partir de los 65 años se va incrementando la mortalidad por este tumor. A partir de los 75 años se dispara hasta alcanzar el máximo en el grupo de edad de 85 y más años de edad (tasa específica por edad: 695,04/100.000 hombres), siendo el tumor con mayor tasa de mortalidad en este grupo de edad ( ).





Figura 12. Tasas específicas de mortalidad por cáncer de próstata. Castilla-La Mancha y España 2000-2004. Tomada de [9].

En Castilla-La Mancha, en el año 2004 se diagnosticaron 694 cánceres de próstata. De acuerdo con estas estimaciones, el cáncer de próstata es el segundo tumor maligno de mayor incidencia en hombres, y el tercero en el conjunto de la población de ambos sexos siendo el de mama el de mayor incidencia en mujeres.

La incidencia de cáncer de próstata es muy baja hasta los 50 años, a partir de esta edad aumenta de forma sostenida. (

Figura 13) A partir de los 60 años (96,1/100.000) se observa un crecimiento exponencial hasta el grupo de 85 y más años de edad en el que la tasa específica se sitúa en 721,7 casos por 100.000 habitantes, superando en ese grupo de edad incluso al cáncer de pulmón. Destacar que el riesgo de incidencia se eleva al 8,58%, a partir de los 80 años, igualándose con la probabilidad de morir por cáncer de pulmón. La tasa truncada (35–64 años) ajustada en hombres es de 21,00 casos por 100.000 personas/año. El riesgo acumulado de padecer un cáncer de próstata hasta los 64 años es de 0,77%; hasta los 79 años el riesgo alcanza un 1,69%.

#### 1.2.6. Incidencia del cáncer de próstata en la provincia de Albacete

Los datos han sido obtenidos de un trabajo monográfico de Registro de Cáncer a nivel de la Provincia de Albacete [16], en el cual se han analizado una serie de variables que nos permiten conocer la incidencia y evolución del cáncer en dicha región, siendo sus datos utilizados como referencia para elaborar el “Plan de Salud de Castilla-La Mancha 2.001-2.010”.

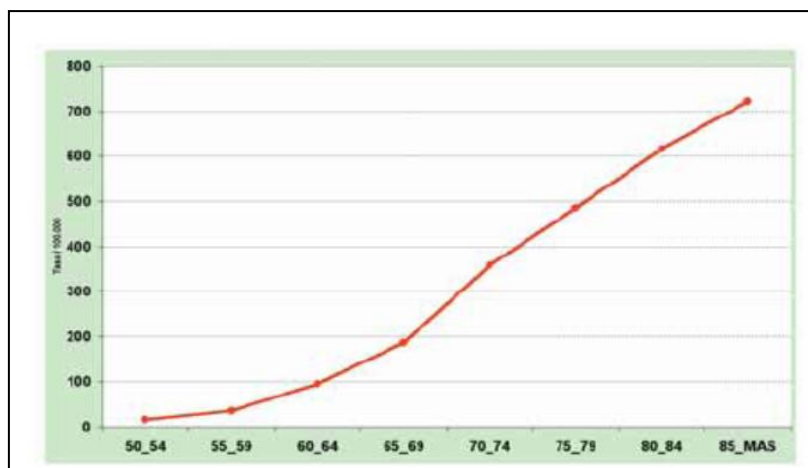


Figura 13. Tasas específicas de incidencia de cáncer de próstata. Castilla-La Mancha 1991-2002. Tomada de [9].

En la Figura 14 se incluye el número de casos de cáncer de próstata por grupos de edad, en un estudio realizado para los casos acontecidos entre el 1991 y 1997.

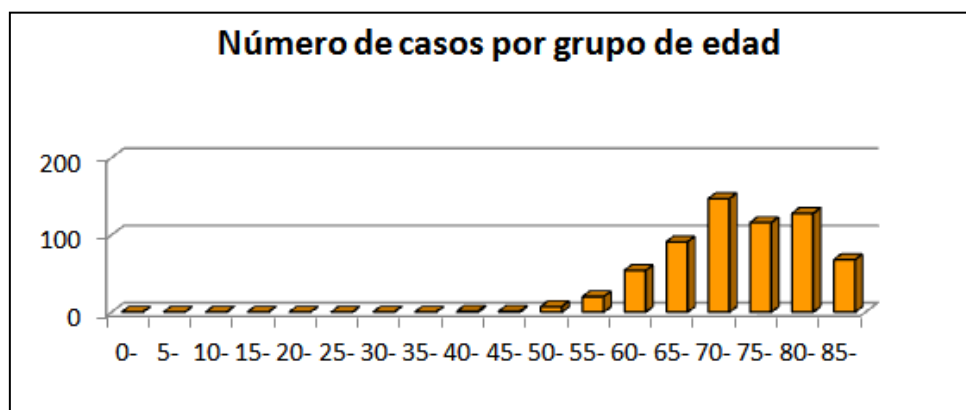


Figura 14. Número de casos de próstata por grupos de edad.

En la Figura 15 se realiza una comparación de casos de cáncer de próstata acontecidos entre el 1991 y 1997, con respecto a otras provincias españolas:

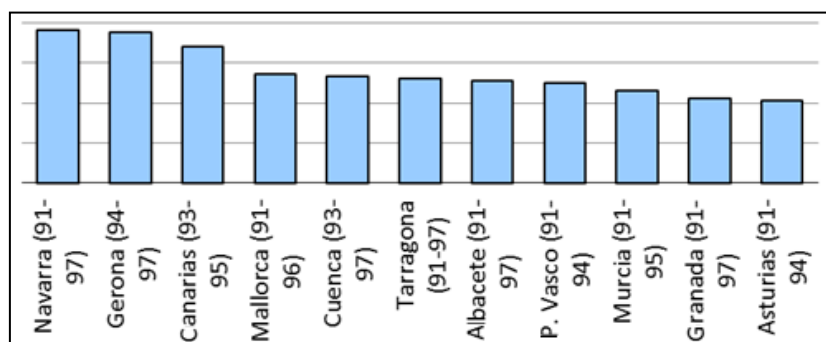


Figura 15. Comparación de casos con otros registros de las provincias españolas (tasas por 100.000 hab.).

En la Figura 16 se especifican las tasas anuales de incidencia y mortalidad del cáncer de próstata en la provincia de Albacete, para los casos acontecidos entre 1991 y 1997 ajustadas a la población mundial:

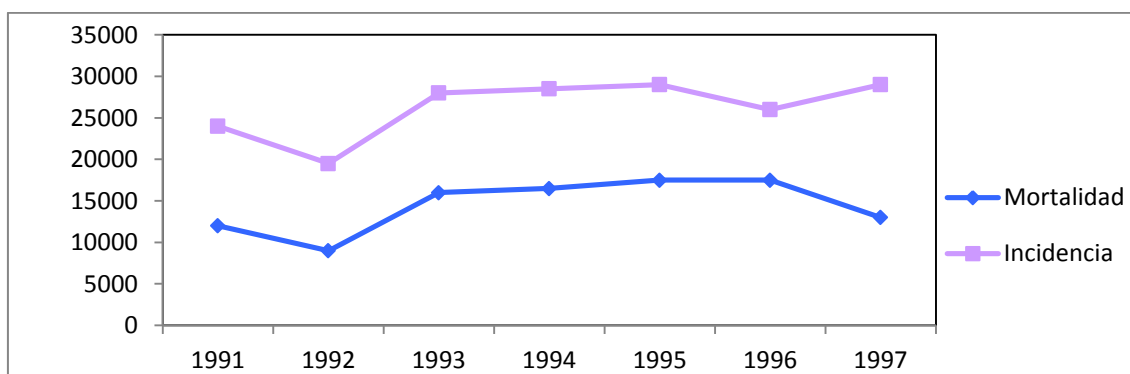


Figura 16. Tasas de incidencia y mortalidad de la provincia de Albacete entre 1991-1997.

## 2. LA PRÓSTATA

### 2.1. Anatomía prostática

La próstata es un órgano compuesto por glándulas y estroma, ambos íntimamente unidos y delimitados por la cápsula prostática común [17,18]. Tiene forma de castaña o triángulo achatado en su base o cara superior. Está alojada en el compartimento o nicho prostático inmediatamente por debajo de la vejiga, en relación con la cual se halla su base o cara superior. Su extremo opuesto, más aguzado, el ápex o vértice prostático, termina junto al segmento distal de la uretra prostática, en la aponeurosis perineal media. Pesa de 20 a 25 gramos, mide 3 x 4 x 2,5 cm y se mantiene estable hasta los 40 años de edad, en la que se produce una serie de cambios histológicos, la glándula crece y bloquea la uretra o la vejiga, causando dificultad al orinar e interferencia en las funciones sexuales, dando lugar con el tiempo a la hiperplasia benigna de próstata [19].

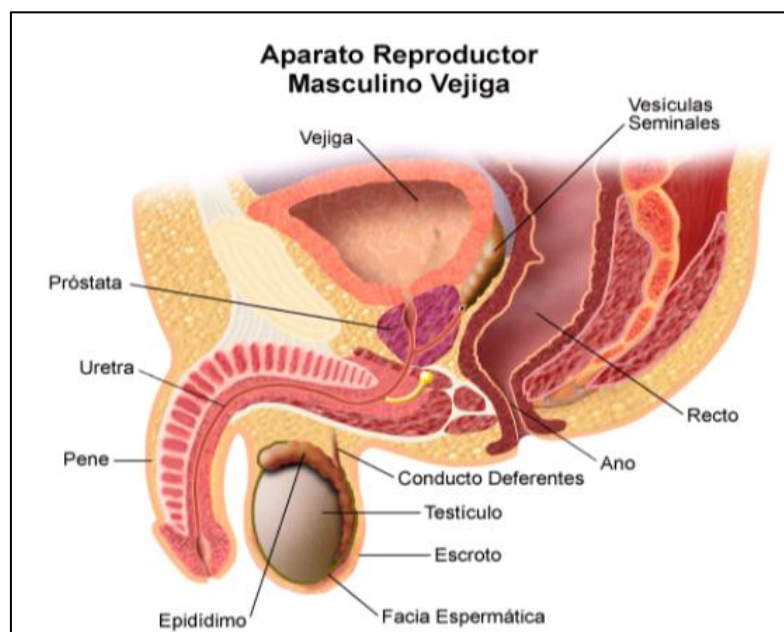


Figura 17. Corte transversal periné<sup>1</sup>.

Desde el siglo XIX se comenzó a concebir la anatomía prostática mediante un modelo zonal. A principios del siglo XX se describen varios modelos anatómicos zonales para explicar la anatomía de la próstata y sus cambios fisiopatológicos. A finales del siglo XX se describió el modelo anatómico zonal de McNeal.

La próstata, según McNeal, se divide en tres zonas glandulares: periférica, central y transicional, y una zona no glandular o estroma fibromuscular anterior.

<sup>1</sup> Tomada de <http://urologiaperuana.blogspot.com>

La *zona anterior o estroma fibromuscular*, de naturaleza fibromuscular, es una lámina gruesa de tejido conectivo y muscular compacto que cubre toda la superficie anterior de la próstata, rodeando la uretra proximal a nivel del cuello vesical, donde se une con el esfínter interno y el musculo detrusor en el cual se origina. Ocupa casi un tercio del volumen total de la próstata, no contiene glándulas y no participa en ninguna patología prostática.

La *zona periférica*, de origen endodérmico, es la región anatómica más grande de la próstata glandular, contiene el 75% de dicho tejido, desarrollándose en ella el 70% de las neoplasias prostáticas.

La *zona central*, representa el 25% del tejido glandular, a través de ella penetran las vesículas seminales y los conductos deferentes, uniéndose en su interior para formar el conducto eyaculador, que desembocará en el *veru montanum*. Esta zona es bastante resistente a los cambios morfológicos, sólo el 5-10% de las neoplasias se desarrollarán aquí [19].

La *zona transicional* y periuretral tiene origen mesodérmico, formada por un grupo pequeño de conductos íntimamente relacionados con la uretra proximal. Sólo representa el 5% del tejido glandular, situada a ambos lados de la uretra proximal. Será el origen de la hiperplasia benigna de la glándula y en ella se localizarán el 10-20% de las neoplasias de la próstata.

De esta forma, El 70-80% de los tumores de próstata se originarán en la zona periférica, el 10% en la zona central y entre el 10-20% en la zona transicional, aunque la mayoría de los tumores son multicéntricos afectando a más de una zona glandular.

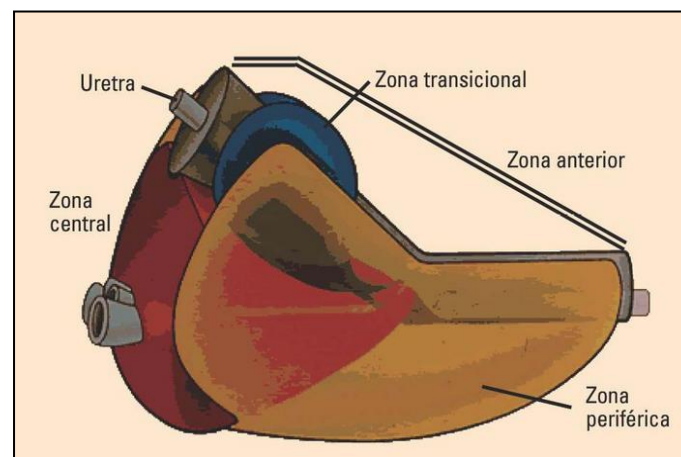


Figura 18. Esquema zonal de la próstata según Mc Neal<sup>2</sup>

Las glándulas de la próstata están formadas en su mayor parte por células secretoras, de las que derivan los adenocarcinomas, que son los tumores más frecuentes de este

<sup>2</sup> Tomada de <http://apuntesmedicos.net>

órgano. Dichas células secretan fosfatasa ácida y poseen antígeno prostático específico, utilizado en la identificación de tumores derivados de estas células.

Así encontramos tres tipos principales de células:

*Células epiteliales secretoras*, son cilíndricas altas, bien diferenciadas y conectadas entre sí por moléculas de adhesión celular y con su base fija a la membrana basal a través de receptores de integrinas. Participan en la extrusión mecánica de líquido eyaculado bajo estimulación nerviosa.

*Células basales*, más pequeñas que las anteriores, menos abundantes, diferenciadas y se fijan sobre la membrana basal. Se creen que dan origen a las células epiteliales secretoras.

*Células neuroendocrinas*, se ubican entre el epitelio secretor y en los conductos de todas las porciones del glándula, así como en la mucosa uretral prostática.

### **Regulación del crecimiento prostático**

Se encuentran factores endocrinos (andrógenos, estrógenos, prolactina, insulina, etc.); señales neuroendocrinas (serotonina, norepinefrina); factores paracrinós (factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y factor de crecimiento epidérmico (EGF), autocrinos (factor de motilidad) e intracrino, así como factores de matriz extracelular, los que establecen contacto directo con la membrana basal a través de integrinas y molécula de adhesión como glicosaminoglicanos [20]. También encontramos las interacciones célula-célula.

Los estrógenos junto con andrógenos, estimulan sinérgicamente al estroma prostático, aumentando el número de receptores de andrógenos y favorecen la producción de dihidrotestosterona (DHT) y colágeno, a la vez que favorecen la apoptosis [21].

La insulina influye en el crecimiento glandular y ejerce un efecto permisivo sobre la acción androgénica en este tejido, así también encontramos factores de crecimiento similares a la insulina (*insulin-like growth factor*, IGF) en sus dos isoformas : IGF-1 e IGF-II [22].

La prolactina (PRL) es otro factor que regula el crecimiento, desarrollo y diferenciación de la próstata. En el varón los niveles séricos de PRL aumentan con la edad, indicando su papel en el desarrollo de la HBP [23]. Otros investigadores sugieren que la PRL promueve el crecimiento y la proliferación de las células prostáticas en sinergismo con los andrógenos [24].

### **Funciones de la próstata**

Ayuda al control urinario mediante presión directa contra la parte de la uretra que rodea. Produce una secreción líquida (líquido prostático) que forma parte del semen. Esta secreción prostática contiene sustancias que proporciona junto con el semen, nutrientes y un medio adecuado para la supervivencia de los espermatozoides.

## Patologías de la próstata

Encontramos fundamentalmente tres procesos principales:

*Patologías benignas:* prostatitis e hiperplasia benigna de próstata [25].

Las prostatitis representan aquellos procesos de naturaleza inflamatoria o infecciosa que afectan a la glándula prostática. En principio benignos y sin relación directa con la probabilidad de padecer hiperplasia benigna de próstata o cáncer de próstata.

La hiperplasia benigna de próstata (HBP), es el tumor benigno más frecuente y es la entidad patológica más frecuente que produce síntomas del tracto urinario inferior (LUTS). Se caracteriza por un aumento de tamaño de la glándula ocasionando grados variable de obstrucción en la evacuación del la vejiga. Comienza alrededor de la cuarta década de la vida con un fenómeno focal de origen estromal [26]. A partir de la quinta década de la vida se produce un incremento global y rápido del volumen debido a un aumento de las células del tejido fibromuscular y glandular, tanto en la zona periuretral como transicional. Este aumento de volumen es causado por hiperplasia celular y apoptosis reducida. La acción paracrina o autocrina de los factores de crecimiento, que está modulada por hormonas sexuales, también está involucrada en el desarrollo de la HBP. Muchos autores sugieren que una edad superior a 50 años y la presencia de hormonas androgénicas producidas por los testículos juegan un importante papel en su génesis, así como la existencia en la célula prostática de 5 alfa reductasa, enzima que transforma la testosterona en dihidrotestosterona, metabolito activo. Se han identificado dos isoenzima de la 5-alfa- reductasa, la isoforma tipo I que se expresa en hígado , la piel y la próstata, y la isoforma tipo II, que se expresa fundamentalmente en la próstata, el epidídimo y las vesículas seminales. En la HBP están sobreexpresadas ambas isoenzimas, mientras que en el cáncer de próstata está sobreexpresada la tipo II.

Además de los factores hormonales y la edad, en la génesis de la HBP se han descrito otros factores genéticos, dietéticos, de raza y situaciones relacionadas con el hiperinsulinismo.

*Patología maligna:* cáncer de próstata.

### 2.2. El cáncer de próstata

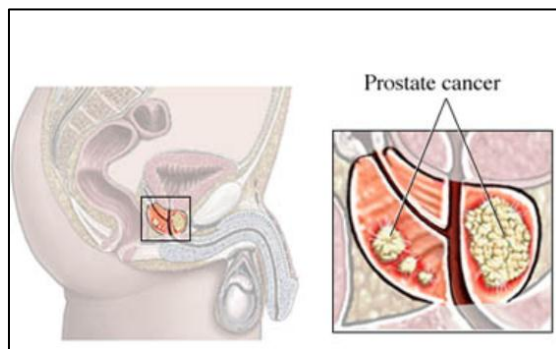


Figura 19. Cáncer de próstata. © 2008 Nucleus Medical Art, Inc.

El cáncer de próstata (CP), representa el tumor urológico más frecuente en varones [27,28,29]. Se ha descrito como la cuarta neoplasia en todo el mundo y la tercera en el varón, por detrás del melanoma y del cáncer de pulmón [30]. El cáncer de próstata, que tiene una incidencia elevada en la población general, es una enfermedad que plantea muchos problemas clínicos. El 20% de los hombres sufrirán manifestaciones clínicas de esta enfermedad a lo largo de su vida; sin embargo, sólo el 20% de los pacientes diagnosticados mueren por causa directa de la enfermedad y reduce la esperanza de vida de los afectados en unos 9 años. [31,32].

### **2.2.1. Formas de presentación clínica**

El adenocarcinoma prostático se origina en la zona periférica, aunque ocasionalmente se desarrolla de la zona de transición. Deriva de los acinos glandulares (carcinoma acinar); muy pocos, no más del 3%, lo harían de los conductos glandulares (carcinoma ductal). En el 85% de los casos es un carcinoma multifocal o extenso, en menos del 10% es uninodular.

La mayoría de los cánceres de próstata clínicamente palpables y diagnosticados por biopsia se encuentran predominantemente en la zona posterior y posterolateral, en algunos casos tumores de gran tamaño de la zona de transición se pueden extender hacia la zona periférica siendo palpables.

Los cánceres detectados en las resecciones transuretrales prostáticas (RTUP) se localizan en su mayoría en la zona de transición.

El carcinoma de próstata desde su origen en la zona periférica de la glándula, puede extenderse localmente al cuello, al trigono vesical y a las vesículas seminales. La extensión seminal puede producirse por varias vías, incluyendo la extensión directa del carcinoma en los tejidos blandos adyacentes, su extensión a lo largo del complejo del conducto eyaculador y por los canales linfáticos. Encontrándose con la fascia Denovillier, que constituye una barrera física eficaz, la propagación directa del carcinoma de próstata en el recto es una situación excepcional. La propagación del cáncer comienza al invadir las estructuras anatómicas vecinas, por vía linfática a los ganglios pélvicos y por vía hemática, fundamentalmente a la pelvis ósea, vértebras, etc. Los ganglios obturadores e hipogátricos suelen ser los primeros en ser involucrados, seguido de la arteria ilíaca externa y común, presacra y preciaáticos.

La metástasis en la médula ósea con respuesta osteoblástica, es un sello distintivo del cáncer de próstata diseminado. Los huesos más frecuentemente infiltrados, en orden descendente, son los huesos pélvicos, dorsal y la columna lumbar, costillas, columna cervical, fémur, cráneo, sacro y humero.

Cuando el CP se localiza exclusivamente en la próstata, el paciente no experimentará ninguna sintomatología específica; sólo cuando la neoplasia se extienda fuera de la glándula podrá presentar síntomas o signos específicos de la enfermedad [33].

La hormonodependencia del cáncer prostático parece sugerir el papel de los andrógenos en su etiología o patogenia.

Afecta fundamentalmente a hombres de edad avanzada, de modo que menos del 1% se diagnostican en < 50 años, mientras que el 75% se diagnostican en > 65 años.

Su crecimiento suele ser lento, de modo que alrededor del 80% siguen con el tumor confinado a la próstata tras 10 años de seguimiento.



### 2.2.2. Histología

Histológicamente el CP está constituido por una mezcla heterogénea de células, principalmente epiteliales y estromales. Este proceso comienza con una displasia que se inicia como atrofia inflamatoria proliferativa (PIA), progresa a neoplasia intraepitelial prostática (PIN) y en algunos casos desemboca en un carcinoma [34]

La gamma de los adenocarcinomas de próstata pasa desde bien diferenciados, difícil de distinguir de las células benignas prostáticas, hasta los tumores pobremente diferenciados, difíciles de indentificar como origen en la glándula prostática.

Una característica común de todos los carcinomas prostáticos es la presencia de sólo un tipo de células, que se caracteriza por no tener capa de células basales. Investigadores del *Centro del Cáncer Global Jonsson de UCLA* (Universidad de California) refieren en sus estudios que las células basales halladas en los tejidos sanos de la próstata podrían convertirse en cáncer de próstata humano en ratones inmunodeprimidos, contradiciendo los conocimientos que se tienen hasta ahora, que las células luminales que se hallan en la próstata son las responsables del cáncer [35]. Por otra parte, investigadores del *Centro Herbert Irving de la Universidad de Columbia y el Hospital Presbiteriano de Nueva York* (Estados Unidos) relacionan un nuevo tipo de células madres adultas con la génesis del cáncer. Denominadas por los investigadores como “células con expresión de resistencia a la castración Nk3.1” (CARNs), fueron encontradas en los conductos prostáticos de ratones adultos y estarían implicadas en la regeneración del tejido de la próstata. Según el estudio, las CARNs pueden potenciar la multiplicación de células cancerígenas si el gen PTEN, encargado de la inhibición de estas células, muta y queda inactivado.

Los autores reconocen que la relación existente entre las células basales de próstata normales y células basales potencialmente cancerígenas permanece aún desconocida.

La histopatología del CP, y su distinción de la glándula benigna se basa en su arquitectura nuclear, citoplasmática y características intraluminales.

Las glándulas del adenocarcinoma de próstata por lo general crecen de manera desordenada, la orientación de las glándulas perpendiculares entre sí y glándulas irregulares separadas por paquetes de musculo liso son indicativos de un proceso de infiltración. Otra característica de un proceso de infiltración son la presencia de pequeñas glándulas situadas atípicamente en medio de grandes glándulas benignas; así como la pérdida de diferenciación glandular y la formación de estructuras cribiforme, glándulas fusionadas y las glándulas de forma defectuosa.

#### *Distintas variantes histológicas:*

La variante atrófica, pseudohiperplásica, de glándula espumosa, coloide y de sello en anillo, mucinoso y sarcomatoide (carcinosarcoma) (Tabla X) Encontramos las siguientes variantes histológicas del adenocarcinoma de próstata, vistas asociadas típicamente con el acinar normal. Sin embargo, el limitado material de biopsia, la totalidad de la muestra del tumor puede mostrar solo una variante morfológica.

### 2.2.3. Neoplasia intraepitelial prostática (PIN)

Se define como una transformación neoplásica del epitelio de revestimiento de la próstata, conductos y acinos. Por definición este proceso se limita en el epitelio.

La PIN de alto grado se puede detectar microscópicamente en los varones jóvenes, su prevalencia aumenta con la edad, asociándose en muchos casos con el cáncer en la misma glándula. Los investigadores han encontrado PIN de alto grado en el 85%-100% de los pacientes sometidos a prostatectomía radical por carcinoma. Comparten en muchos casos asociaciones genéticas moleculares. En este caso no encontramos anomalías en el examen digital rectal; en cuanto a la ecografía transrectal es indistinguible del cáncer, manifestándose como una lesión hipoecoica. La PIN de alto grado por sí misma no parece elevar los niveles séricos de PSA.

Tabla X. Clasificación histológica de los tumores de próstata. Tomada de [34].

<b>Epithelial tumours</b>			
<i>Glandular neoplasms</i>			
Adenocarcinoma (acinar)	8140/3 <sup>1</sup>	Haemangioma	9120/0
Atrophic		Chondroma	9220/0
Pseudohyperplastic		Leiomyoma	8890/0
Foamy		Granular cell tumour	9580/0
Colloid	8480/3	Haemangiopericytoma	9150/1
Signet ring	8490/3	Solitary fibrous tumour	8815/0
Oncocytic	8290/3		
Lymphoepithelioma-like	8082/3	<b>Hematolymphoid tumours</b>	
Carcinoma with spindle cell differentiation (carcinosarcoma, sarcomatoid carcinoma)	8572/3	Lymphoma	
		Leukaemia	
Prostatic intraepithelial neoplasia (PIN)		<b>Miscellaneous tumours</b>	
Prostatic intraepithelial neoplasia, grade III (PIN III)	8148/2	Cystadenoma	8440/0
		Nephroblastoma (Wilms tumour)	8960/3
Ductal adenocarcinoma	8500/3	Rhabdoid tumour	8963/3
Cribiform	8201/3	Germ cell tumours	
Papillary	8260/3	Yolk sac tumour	9071/3
Solid	8230/3	Seminoma	9061/3
		Embryonal carcinoma & teratoma	9081/3
<i>Urothelial tumours</i>		Choriocarcinoma	9100/3
Urothelial carcinoma	8120/3	Clear cell adenocarcinoma	0/3
		Melanoma	8720/3
<i>Squamous tumours</i>		<b>Metastatic tumours</b>	
Adenosquamous carcinoma	8560/3		
Squamous cell carcinoma	8070/3	<b>Tumours of the seminal vesicles</b>	
		<b>Epithelial tumours</b>	
<i>Basal cell tumours</i>		Adenocarcinoma	8140/3
Basal cell adenoma	8147/0	Cystadenoma	8440/0
Basal cell carcinoma	8147/3		
<b>Neuroendocrine tumours</b>		<b>Mixed epithelial and stromal tumours</b>	
Endocrine differentiation within adenocarcinoma	8574/3	Malignant	
Carcinoid tumour	8240/3	Benign	
Small cell carcinoma	8041/3		
Paraganglioma	8680/1	<b>Mesenchymal tumours</b>	
Neuroblastoma	9500/3	Leiomyosarcoma	8890/3
		Angiosarcoma	9120/3
<b>Prostatic stromal tumours</b>		Liposarcoma	8850/3
Stromal tumour of uncertain malignant potential	8935/1	Malignant fibrous histiocytoma	8830/3
Stromal sarcoma	8935/3	Solitary fibrous tumour	8815/0
		Haemangiopericytoma	9150/1
<b>Mesenchymal tumours</b>		Leiomyoma	8890/0
Leiomyosarcoma	8890/3		
Rhabdomyosarcoma	8900/3	<b>Miscellaneous tumours</b>	
Chondrosarcoma	9220/3	Choriocarcinoma	9100/3
Angiosarcoma	9120/3	Male adnexal tumour of probable Wolffian origin	
Malignant fibrous histiocytoma	8830/3	<b>Metastatic tumours</b>	
Malignant peripheral nerve sheath tumour	9540/3		

#### 2.2.4. Pronóstico

La PIN de alto grado si es un factor de riesgo para el desarrollo posterior de carcinoma, como así reflejan la mayoría de los estudios, no así la PIN de bajo grado. La detección

de carcinoma en las rebiopsia de tejidos previamente diagnosticados de PIN de alto grado constituye un 30%. Se recomienda nueva biopsia en los pacientes diagnosticados de PIN de alto grado en un período de 6 meses desde la primera, con independencia de los niveles séricos de PSA y tacto rectal.

Existen evidencias que apuntan a que uno de los desencadenantes de la tumorigénesis podría ser una inflamación prostática debida a agentes infecciosos o ingesta de carcinógenos. Paralelamente algunas células acumulan alteraciones génicas que, junto con la señalización androgénica, estimulan el crecimiento y proliferación del tumor. Clínicamente hay dos grandes grupos de CP, aquellos capaces de diseminarse, que acabaran siendo letales, y otros que son relativamente indolentes.

### **2.2.5. Factores de riesgo**

#### ***La edad***

Es el principal factor de riesgo identificado [36]. Según los datos de numerosas autopsias de diversos estudios en distintos países, antes de los 45 años se diagnostican menos del 0,6% de todos los casos y entre un 15% y 30% de cáncer de próstata incidental en hombres de 50 años; aumentando esta cifra entre un 60% y 70% en hombres de 80 años.

En EE.UU. el riesgo desarrollar cáncer de próstata entre el nacimiento y los 39 años de edad es 0,01% (un caso por cada 10.002 hombres). Entre los 45 y 59 años es de 2,43% (un caso por cada 41 hombres). Para los hombres de entre los 60 y 69 años es de 6,42% (un caso por cada 16 varones). Finalmente en mayores de 70 años el riesgo es de 12,49% (un caso de cada 8 varones).

Esta gran diferencia, además del factor edad, también refleja el incremento asociado al cribado sistemático del PSA y al examen rectal a partir de los 50 años [37].

La introducción de dicho cribado ha generado una migración etaria, con un aumento del 50% de los casos en los varones entre los 50-59 años. Con la edad aparecen proliferaciones acinares atípicas y neoplasia intraepitelial prostática (PIN). Las células que forman la llamada *neoplasia intraepitelial prostática* de alto grado [38,39,40] pueden tener un riesgo mayor de malignizar hacia carcinoma de próstata.

El desarrollo de PIN de bajo grado precisa de un período de latencia mínimo de 20 años. Su transformación a PIN de alto grado necesita más de 10 años adicionales, y para convertirse en un carcinoma clínicamente detectable precisa además de un período evolutivo de entre 3 y 15 años.

En una serie de autopsias [37], un 27% de hombres de 30 años y un 34% de 40 años presentaron datos histológicos sospechosos de cáncer prostático. Lo que sugiere que la patogénesis del cáncer de próstata puede llevar décadas. El 9% a la edad de 20 años tuvieron evidencia de neoplasia intraepitelial. El diagnóstico clínico incrementa directamente con la edad, siendo poco habitual el diagnóstico antes de los 50 años.

#### ***La historia familiar, hereditaria y genética***

Es un importante factor de riesgo para el desarrollo del cáncer, como así se expone en múltiples estudios [41]. La historia familiar está presente en el 25% de los casos. El

riesgo relativo de padecer cáncer de próstata es de 2-3 veces mayor cuando existe un familiar de primer grado, de 5 cuando existen dos y hasta en 10 con tres o más afectados [42]. Esto es debido a que el cáncer de próstata se origina por acumulaciones de mutaciones cromosómicas, generadas por la selección clonal de células de comportamiento agresivo. En la mayoría de los casos, las mutaciones son somáticas, encontrándose únicamente en las células tumorales del tejido prostático. Cuando algunas mutaciones están presentes en las células germinales se transmiten de generación en generación, estando presente en todas las células del organismo.

De esta forma se da lugar a los *síndromes familiares de cáncer prostático* que constituyen entre el 13 y el 26% del total de estos tumores. [43,44].

Las mutaciones son alélicas y de baja penetrancia en la mayoría de estos síndromes familiares, tan solo un 5% son de alta penetrancia y se transmiten de forma autosómica dominante. Los síndromes familiares se presentan a edades más tempranas que los esporádicos. La variedad familiar hereditaria se diagnostica antes de los 55 años de edad, y aunque algunas subvariedades se asocian a una mayor agresividad biológica, en conjunto no está demostrado que comporten un peor pronóstico que las formas esporádicas.

Se estima que sobre el 5-10% de todos y el 40 % del cáncer de próstata detectado por debajo de los 50 años son hereditarios

*Criterios clínicos que debe cumplir la variedad hereditaria:*

- Tres o más familiares de primer grado afectados.
- Al menos tres casos en familiares de primer grado y segundo grado, teniendo en cuenta la transmisión del cromosoma X.
- Dos familiares de primer grado diagnosticadas antes de los 55 años de edad.

En la forma hereditaria con herencia autosómica dominante existe la modalidad ligada al sexo, en la que las mujeres son portadoras y la transmiten a sus hijos. Esta modalidad probablemente subestima los casos reales existentes, ya que la enfermedad salta una o más generaciones.

Algunas familias con cáncer prostático también presentan mayor riesgo de padecer otras neoplasias (mama, ovario, cerebro, etc.), debido a la coexistencia de mutaciones en las células germinales que dan lugar a diversas neoplasias. La necesaria interacción existente entre factores genéticos y ambientales se demuestra con los estudios de cáncer de próstata en gemelos. En los homocigóticos el hermano sano tiene un riesgo absoluto un 18% mayor del esperado para desarrollar el proceso, mientras que en los dicigóticos es solo del 3%.

En cuanto a su vinculación genética diversos estudios implican distintos locus susceptibles en familias con cáncer de próstata hereditario. Estos locus incluyen uno en el brazo largo del cromosoma 1 llamado HPCI y otro en el cromosoma X llamado HPCX [45]; en el cromosoma HPC1 se encuentra el gen RNaseL, el cual codifica una enzima que regula la proliferación celular y la apoptosis. Se han detectado mutaciones específicas en líneas germinales en dicho gen en las distintas familias afectadas [46].

### ***Distintos orígenes geográficos y factores raciales***

Entre los hombres afroamericanos encontramos la incidencia más alta de cáncer de próstata en el mundo [47], según datos de la SEER (fuente de información de la

incidencia del cáncer y supervivencia en Estados Unidos). Desde 1990 a 1995 se encuentra una tasa de incidencia ajustada por la edad de 224 en afroamericanos, 150 en blancos y 82 en asiáticos por 100.000 [48]. La tasa de mortalidad en afroamericanos fue el doble respecto a los blancos y cinco veces más que la tasa de los asiáticos; presentándose enfermedad más avanzada y un peor pronóstico, si bien permanece sin clarificar si estas diferencias son consecuencia de la genética, dieta, nivel socioeconómico o acceso a los servicios sanitarios [49,50,51].

En cuanto a la distribución geográfica, las tasa más altas se encuentran en el Norte de América (92,4 por 100.000), y Oeste de Europa (36,9 por 100.000). En África la incidencia es moderada (5,1 por 100,000), mientras que en Asia son bajas (20/27) así como en Italia y España; observándose un aumento en las tasas de CP, en inmigrantes japoneses a Estados Unidos., lo que sugiere que factores ambientales juegan un importante papel en las diferencias geográficas.

### ***Factor hormonal***

Aunque es conocido que en el CP, la manipulación del ambiente hormonal contribuye a su tratamiento, el papel de los niveles de esteroides endógenos y su contribución en el cáncer de próstata en poco conocido [52]. Una exposición prolongada a andrógenos ha sido propuesta como mecanismo de desarrollo del cáncer prostático. En pacientes con enfermedad hepática crónica las tasas de CP son bajas, esto podría deberse a que los niveles elevados de estrógenos suprimirían la secreción de los andrógenos testiculares.

Los andrógenos influyen en el desarrollo, maduración y crecimiento de la próstata y afectan tanto a la proliferación como a la diferenciación de su epitelio [53,54,55]. La testosterona, principal andrógeno circulante, y la dihidrotestosterona, principal andrógeno tisular, son los dos más importantes. El segundo se sintetiza a partir del primero por la 5 alfa reductasa, isoenzima tipo 1 (piel y pelo) y tipo 2 (próstata, piel y genitales). La acción de los andrógenos en las células de la próstata está mediada por el receptor de andrógenos, que produce la activación de transcripción de genes que intervienen en la síntesis de ADN y proliferación celular.

Numerosos estudios epidemiológicos [56], investigan el papel de los andrógenos en la etiología del cáncer de próstata con resultados contradictorios. En el *Physician's Health Study Cohort* se observó mayor riesgo con niveles elevados de testosterona y bajos de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), aunque un metaanálisis posterior de ocho estudios de cohortes [54] y otros estudios [55], han demostrado que no había ninguna relación entre el desarrollo del cáncer de próstata y niveles plasmáticos de testosterona, dihidrotestosterona, androstenediona o sulfato de dihidroepiandrosterona.

Uno de los estudios más importantes sobre la influencia androgénica en el desarrollo del cáncer prostático lo constituye el *Prostate Cancer Preventive Trial* [57] que aleatorizó a 18.000 hombres a recibir placebo o finasterida® (inhibidor de la 5 alfa-reductasa isoenzima tipo 2) durante 7 años. Los pacientes fueron seguidos mediante determinaciones séricas del PSA, tacto rectal y biopsia cuando los niveles de PSA superaban 4 ng/ml y al final del estudio. Se demostró una reducción del 25% en el riesgo de desarrollar cáncer con finasterida®. En los pacientes con polimorfismos SRD5A2 se está estudiando el efecto de finasterida®, para precisar si la determinación genómica puede contribuir a la identificación de los pacientes que obtendrían el mayor



beneficio de la administración de finasterida® con fines preventivos. Los estrógenos también han centrado la atención de diversos estudios epidemiológicos para investigar su asociación con el cáncer de próstata [37,55,56].

Aunque en el *Physician's Health Study Cohort* se observó una asociación inversa entre cáncer de próstata y los niveles de 17-beta -estradiol (E2), otros estudios [37] que incluyen metaanálisis no han encontrado dicha relación [54].

La hiperinsulinemia relacionada con la resistencia a la insulina está considerada como factor de riesgo para el desarrollo de diversos tumores malignos (mama, páncreas, hígado, colon, vejiga y cavidad oral) y benignos (hiperplasia benigna de próstata). En relación con el cáncer de próstata los estudios son contradictorios, pero parecen demostrar que el hiperinsulinismo constituye un factor de riesgo para la carcinogénesis prostática [54,58,59].

### ***Factores antropométricos***

En numerosos estudios epidemiológicos se ha investigado la relación del índice de masa corporal (IMC) y el cáncer de próstata por su correlación entre este y las hormonas sexuales [52].

Estudios basados en casos-contrroles no encuentran una relación directa, pero los prospectivos documentan asociaciones positivas entre el IMC y la incidencia y mortalidad de esta enfermedad.

En el caso de encontrarse relación directa, no está claro cuál de los dos factores que influyen en la determinación del IMC, la masa adiposa o el volumen muscular tengan más relevancia. En el IMC predomina el tejido muscular, por lo tanto a mayor masa muscular mayor IMC, independientemente de la altura.

Un estudio prospectivo en japoneses americanos encontró que el riesgo de cáncer de próstata se asocia a la masa muscular y no al cúmulo graso de las extremidades superiores [60].

El volumen muscular del brazo se correlaciona con los niveles plasmáticos de testosterona/dihidrotestosterona y numerosos estudios epidemiológicos relacionan dichos niveles con mayor riesgo de la enfermedad [37,61].

Otros estudios [62] han intentado relacionar el IMC y las distintas edades, con el posterior desarrollo de cáncer de próstata, pero hoy por hoy se desconoce entre qué estadio etario sería el determinante. Otro estudio de cohortes realizado en Holanda [63], encontró una relación directa significativa entre el IMC a partir de los 20 años y mayor riesgo de cáncer de próstata. Lo que sí parece estar claro es que el IMC superior a 30 (obesidad), especialmente la variedad abdominal o central, y la relación entre los diámetros máximos abdominales y pélvicos se asocia con mayor riesgo de cáncer de próstata localizado y metastásico, así como con mayor mortalidad. Esta relación se sustenta en los mecanismos metabólicos y hormonales inherentes a la obesidad, condicionantes de mayor riesgo neoplásico en general y prostático en particular.

Un metaanálisis ha demostrado que por cada incremento de 5 en el IMC de los obesos se aumenta un 5% el riesgo de desarrollar cáncer de próstata, y un 12% en el subgrupo de enfermedad avanzada [64].

En la comunidad científica existe unanimidad en aceptar la asociación entre obesidad y peor pronóstico para el cáncer prostático, debido al retraso diagnóstico y a la menor respuesta terapéutica.

### ***Hipertensión arterial***

Diversos estudios epidemiológicos tanto de cohortes como caso-control, han intentado valorar el peso de la hipertensión arterial con el cáncer de próstata [65,66]. Gran número de autores confirman su asociación. Un estudio reciente realizado en la población noruega encuentra asociación entre la HTA y el cáncer de próstata, especialmente con el de alto grado histológico. Estos autores defienden que si la asociación fuera causal, la hipertensión sería responsable del 3% de todos los cánceres de próstata. Otros estudios no confirman esta relación [67].

### ***Diabetes mellitus tipo II***

Los resultados de un metaanálisis basado en 12 estudios de cohortes y en 7 de casos-controles sugieren que los pacientes diabéticos presentan un riesgo 16% menor al esperado de desarrollar la enfermedad [68]. Como dato a resaltar que uno de los polimorfismos alélicos implicados en la mayor susceptibilidad a cáncer de próstata, el gen TCF 2 (cromosoma 17q12), se asocia a bajo riesgo de diabetes [69].

Otros factores que apoyan esta asociación son hormonales: entre ellos los niveles de insulina y el factor de crecimiento *insulin-like*, así como diferencias en las prácticas de cribado poblacional y un mayor riesgo de mortalidad que reduce las expectativas de vida media en los pacientes diabéticos.

### ***Factores dietéticos. Papel de la nutrición***

La nutrición parece jugar un papel importante, como lo demuestra, entre otras cosas, la distribución geográfica de la incidencia de este cáncer sobre el planeta [70]. La incidencia es altamente elevada en los países industrializados, como han demostrado los estudios sobre poblaciones que han emigrado de países de bajo riesgo a países de alto riesgo, sugieren que el modo de vida y la nutrición juegan un papel esencial en el desarrollo de este cáncer.

#### **➤ *Grasas animales***

Más de una docena de estudios que han incluido 3000 pacientes con cáncer de próstata y 4.600 individuos controles han confirmado ya el papel nocivo de una alimentación rica en grasas. Esta relación entre la alimentación y el cáncer de próstata es mucho más evidente que con el cáncer de colon o de mama [71,72].

Probablemente algunas grasas de la alimentación se convierten en andrógenos, resultando en una estimulación androgénica de líneas celulares tumorales intraprostáticas quiescentes.

En una reciente revisión [73] sobre el tema, 11 de 17 estudios caso-control mostraron una asociación positiva entre el cáncer y consumo de grasa y uno de ellos mostró una asociación negativa.

La gran diferencia entre los hábitos dietéticos en Asia y los Estados Unidos, con un consumo menor en grasas, podría explicar las diferencias encontradas en las tasas de incidencia de cáncer.

Otros estudios realizados por el grupo *Memorial Sloan-Kettering Center* de Nueva York, trabajando en un modelo experimental, han podido demostrar que células de cáncer prostático humano trasplantado a ratones aumentan su crecimiento de una manera extraordinaria si los animales se alimentan con un régimen rico en grasa animales, y se ralentiza el crecimiento, de manera evidente cuando se les administra un régimen rico en grasas vegetales y pobre en grasas animales [74].

➤ *Efecto de las grasas vegetales*

Los ácidos grasos omega-3, como el ácido pentanoico, obtenido de la grasa del pescado, ha demostrado su capacidad potencial de inhibir líneas tumorales prostáticas *in vitro*. [75] [76]. Investigadores de la Universidad de California (EEUU), han demostrado por primera vez que las nueces, ricas en ácidos grasos omega 3, reducen el tamaño y la tasa del crecimiento del cáncer de próstata en experimentos con modelos animales [77].

➤ *Frutas, legumbres*

Un reciente estudio publicado en el *Nacional Cancer Institute*, realizado en 628 varones, aporta datos sobre el beneficio del consumo de legumbres, en concreto de legumbres crucíferas (coliflor, colza, escarola, nabos...) [78].

➤ *Carotenoides*

Estudios prospectivos han confirmado que los licopenos, carotenoides responsables del color rojo del tomate, disminuyen el riesgo de CAP en un 30-50% [79,80].

➤ *Vitaminas y oligoelementos*

Diversos micronutrientes en la dieta se han implicado en la patogenia del cáncer de próstata, entre ellos la vitamina E y el Selenio como agentes protectores.

Si bien los últimos datos de un importante estudio prospectivo randomizado, Estudio del Selenio y la Vitamina E para Prevenir el Cáncer (SELECT), indica que los suplementos de selenio y vitamina E, tomados juntos o por separado no disminuyen el cáncer de próstata [81]. Según recientes estudios, niveles plasmáticos altos de vitamina D podría intervenir como factor de inhibición tumoral [82,83]; así como los retinoides, zinc, calcio e isoflavonoides [84].

*En conclusión*, el cáncer de próstata parece ser un modelo ideal para probar los efectos de los hábitos alimenticios sobre su aparición, incidencia y seguramente su progresión, especialmente en grupos de población con alto riesgo.

Se encuentran células cancerosas en estadio infraclínico en la próstata de numerosos varones a partir de los 50 años, pero su diferenciación hacia un cáncer clínico depende del control no sólo de factores genéticos, sino de factores presentes en el ambiente y alimentación.



## *Factores ambientales*

### ➤ *Tabaquismo*

La exposición activa y pasiva al humo del tabaco es un agente cancerígeno seguro para muchas neoplasias malignas [52]. La mayoría de los estudios epidemiológicos no han establecido una relación causal entre el tabaco y la enfermedad [85].

Los estudios caso-control no han encontrado una relación entre las diversas variables del tabaquismo y la incidencia de la enfermedad. Por el contrario, algunos estudios de cohortes documentaron un riesgo 2-3 veces mayor en fumadores de más de un paquete al día, comparados con los no fumadores [37]. Si bien no han podido establecer la relación dosis-respuesta, y no han tenido en cuenta factores de confusión como el riesgo dietético.

Respecto a la *mortalidad* la relación parece más consistente. En distintos estudios de cohortes se ha establecido una relación directa entre tabaquismo y mayor letalidad por cáncer de próstata. Los pacientes fumadores duplican el riesgo respecto a los no fumadores en cuanto a los riesgos de morir respecto a esta enfermedad. Si bien no se ha encontrado relación entre número de cigarrillos y años de exposición. No obstante, un trabajo documentó una relación convincente dosis-respuesta entre el número de paquetes por año de fumador en los últimos 10 años previos al diagnóstico [71]. Un metaanálisis recientemente publicado aporta datos convincentes y estadísticamente significativos de la asociación causal entre la exposición al humo del tabaco y la mayor incidencia y mortalidad del cáncer prostático [86]. En este metaanálisis se analizan 24 estudios epidemiológicos de cohortes, con un total de 21.579 pacientes enfermos, en los cuales se estratifican por número de cigarrillos consumidos se encuentra un riesgo de entre el 11 y el 22% mayor respecto a los que no han fumado nunca, y de un 9% con los exfumadores, siendo estas diferencias significativas.

También se encontraron diferencias significativas respecto a la mortalidad, con un riesgo mayor del 14% respecto a los no fumadores, aumentado hasta un 30% en los más adictos. Los autores comentan que no se han encontrado relaciones significativas previamente por estudios de baja casuística y tendría también que tenerse en cuenta la necesidad de diseñar estudios dirigidos a reseñar variables determinantes de pronóstico (estadio y grado tumoral) e historial clínico de tabaquismo, tanto en fumadores como en ex-fumadores.

### ➤ *Herbidas*

Son compuestos químicos activos empleados contra las plagas de origen vegetal. Se ha estudiado al “agente naranja” mezcla de dos herbicidas, utilizado en la guerra del Vietnam [52]. En una revisión publicada en 2008 [87], comparando 6.214 veteranos de la guerra del Vietnam expuestos al herbicida con respecto a 6.930 veteranos no expuestos, los autores encontraron doble cáncer de próstata entre los expuestos (239 vs. 124), con edades más tempranas del diagnóstico, así como mayor riesgo de presentar *score* de Gleason entre 8-10 (21,8 vs 10,5%) y mayor probabilidad de enfermedad metastásica entre los expuestos (13,4 vs 4%). Además, los autores no encontraron diferencias entre ambos grupos con respecto a la edad, tabaquismo, índice de masa corporal, exposición a finasterida y niveles de PSA.

### ➤ *Pesticidas*

Son compuestos químicos utilizados contra las plagas de origen animal [52]. Existen estudios ecológicos de finales de los 60, basados en las defunciones que mostraban tasas de mortalidad más altas en expuestos para determinados cánceres, entre ellos el prostático. En la década de los 90 tres metaanálisis [88,89,90] demostraron mayor riesgo, 7, 8 y 12% respectivamente, tanto de incidencia como de mortalidad de cáncer de próstata en zonas rurales con importante actividad agraria en EE.UU. comparados con la población general de otras zonas. Hay que precisar que en las zonas rurales no solo influye el uso de pesticidas, existen otros factores de riesgo a tener en cuenta ligados al estilo de vida, exposiciones a otros químicos y a contaminantes biológicos.

En cuanto al uso de pesticidas en el ámbito profesional tres metaanálisis [91,92,93] ha analizado su exposición. Uno de ellos se centraba en utilizadores de pesticidas, tanto agrícolas como no agrícolas, exceptuando a los trabajadores en fábricas de producción. Globalmente, encontraron en los aplicadores de pesticidas un riesgo estadísticamente significativo, 13% mayor de cáncer de próstata (RR = 1,13; IC 95% 1,04-1,22). El segundo metaanálisis se focalizó en los aplicadores de pesticidas, encontrando también un riesgo estadísticamente significativo, 12% mayor de cáncer prostático (RR = 1,12; IC 95% 1,03-1,22). El tercer metaanálisis se centró en los empleados de fábricas de producción, demostrando un riesgo estadísticamente significativo, 28% mayor de desarrollar la enfermedad (RR = 1,28; IC 95% 1,05-1,58).

Otro estudio realizado en EE.UU entre el 1993-2002, siendo uno de los mayores estudios prospectivos de cohortes con un total de 89.658 personas el *Agricultural Health Study* [94] encontró un riesgo un 14% mayor de cáncer prostático entre los hombres que utilizaban pesticidas, así como otras tres asociaciones significativas entre el uso de pesticidas y el riesgo de cáncer prostático. Las dificultades para interpretar los riesgos asociados al cáncer de próstata radican en la existencia de centenares de principios activos diferentes, así como en sus exposiciones crónicas y múltiples a bajas dosis por vías directas, y sobre todo indirectas, a través de los alimentos, agua, aire y medio ambiente.

### ➤ *Cadmio*

Una revisión de la *International Agency for Research on Cancer* y un metaanálisis sobre 29 estudios epidemiológicos documentaron un ligero incremento de la incidencia, no estadísticamente significativo, de cáncer de próstata asociado a la exposición al cadmio (Cd) [95,96].

Se encuentra a nivel tisular mayor concentración de cadmio en el cáncer de próstata en comparación con la hiperplasia benigna de próstata, con mayor cantidad cuanto mayor es el grado histológico del cáncer.

Al estudiar el balance en el tejido prostático del zinc/cadmio se observa que el tejido neoplásico tiene una relación más baja que la próstata normal, sugiriendo de esta forma que:

- Un elevado contenido prostático de zinc puede proteger frente a la carcinogénesis.
- El Cd puede actuar como débil carcinógeno prostático, que se potencia con la deficiencia de zinc.

- La alteración homeostática del zinc puede favorecer la carcinogénesis inducida por Cd.

### *Otras exposiciones ocupacionales*

Un estudio de cohortes realizado en trabajadores expuestos a *policlorobifenilos* (PBC), reveló una tendencia positiva entre incidencia y mortalidad del cáncer de próstata con la dosis y tiempo acumulado de exposición [97]. El *Netherlands Cohort Study* [98] objetivó un ligero incremento de la enfermedad en relación con la exposición a *vapores de metales* (RR = 1,11; IC 95% 0,80-1,54), hallazgos similares a los obtenidos en un estudio de caso-control en Australia [99]. En cuanto a la exposición a *aceites minerales*, se ha descrito relación con la exposición durante más de 5 años, siendo estadísticamente significativo en trabajadores expuestos desde la pubertad. Respecto a la exposición a hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPA) no se ha encontrado diferencias significativas, aunque el riesgo era elevado en la exposición por inhalación de HPA del petróleo o del carbón.

Otros estudios [100] relacionan el riesgo de cáncer de próstata con fabricación de pinturas, barnices, jabones y perfumes, manufacturación de cuero, exposición a campos electromagnéticos, trabajadores en energía eléctrica, profesores, policías y forestales; aunque otros estudios [100] no obtienen los mismos resultados. Algunos autores analizaron las vibraciones sufridas por el cuerpo en algunos trabajos y en relación con diferentes transportes, no encontrando asociación decisiva [100].

### *Factores infecciosos-inflamatorios*

Distintos datos epidemiológicos, genéticos, histológicos y de biología molecular instan por una relación infección prostática y de la consiguiente inflamación crónica en la patogenia y progresión del cáncer de próstata. La prostatitis crónica generada por las enfermedades de transmisión sexual se asocia con mayor riesgo de cáncer de próstata y con peor resultado en el tratamiento, hasta la fecha ningún agente infeccioso específico se ha relacionado convincentemente como agente causal de la enfermedad.

Los distintos mecanismos a través de los cuales los agentes infecciosos darían lugar a la carcinogénesis serían los siguientes:

- Incorporación de oncogenes víricos en el genoma del portador.
- Inhibición de los genes supresores tumorales.
- Estimulación de señales proliferativas.
- Mediante la supresión del sistema de vigilancia inmunológica.

Su relación con el papilomavirus humano (HPV) es controvertida, la infección por *Trichomonas vaginalis* parece ser que muestra en un estudio extenso de casos-controles un incremento estadísticamente significativo del 43% en los seropositivos de padecer cáncer de próstata [101]. Se ha identificado recientemente un gammaretrovirus en las piezas de prostatectomía radical, denominado XMRV. Su persistencia en las células mesenquimales del estroma adyacente a las glándulas neoplásicas está asociada al polimorfismo genético RNASEL R426Q. Su catalogación como virus oncogénico

permitiría la obtención de una vacuna específica para prevenir la porción de cánceres ligados al XMRV [102].

### *Vasectomía*

Estudios caso-control y cohortes que han analizado la asociación de la vasectomía y el riesgo de cáncer de próstata han obtenido resultados contradictorios. Un metaanálisis [103] al respecto, documenta una OR = 1,1 (IC 95% 0,9-1,4) para el riesgo de cáncer con vasectomía, pero sugiere mayor riesgo entre los que presentan historia familiar positiva y los que se intervinieron en edades más tempranas [103]. En Nueva Zelanda, país con la mayor prevalencia mundial de vasectomía, se realizó un estudio muy bien diseñado donde los autores no encontraron ninguna relación con esos subgrupos [104].

### *Factores socioeconómicos*

Los factores sociales, económicos, el estilo de vida y el nivel educativo intervienen indirectamente condicionando la influencia de los factores dietéticos, de las exposiciones laborales y de acceso a los sistemas sanitarios, tanto para la detección precoz como para los tratamientos adecuados, e indudablemente influyen en la incidencia mortalidad de esta enfermedad [37].

### *Actividad sexual*

Diversos estudios [37] han encontrado mayor riesgo de cáncer de próstata en hombres con numerosas parejas sexuales y el inicio precoz de la actividad sexual. No obstante, otros autores documentan un riesgo menor con alta actividad sexual e inicio precoz de la misma. Hay estudios respecto al estado civil que han relacionado mayor riesgo entre casados jóvenes respecto a los de épocas adultas, así como mayor riesgo entre casados comparativamente con solteros [37].

### *Quimioprevención*

La quimioprevención [52], consiste en la administración de fármacos para prevenir el cáncer de próstata, que debe ser segura, mantener la calidad de vida, disminuir la incidencia, impacto y gravedad de la enfermedad y ser económicamente factible. Entre los fármacos que en ensayos clínicos han demostrado mayor evidencia científica destacan los inhibidores de la enzima 5alfa-reductasa, que convierte la testosterona en dihidrotestosterona y de la que existen dos isoformas, tipo 1 y tipo 2. En el *Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT)* [57] se asignaron 18.882 hombres a partir de los 55 años, con tacto rectal normal y PSA igual o menor de 3 ng/ml, a recibir durante 7 años finasterida (5 mg/día), inhibidor de la 5 alfa-reductasa tipo 2, o placebo. El cáncer de próstata se detectó en 803 de 4.308 hombres en el grupo finasterida, frente a 1.147 de 4.692 del grupo del placebo, mostrando por lo tanto una reducción en el riesgo de padecer la enfermedad del 24,8%.

Se observó un aumento en la incidencia de cáncer prostático de alto grado en el grupo del finasterida en comparación con el placebo (37% vs. 23,2;  $p < 0,001$ ), aunque estudios posteriores no evidencian que los cambios hormonales producidos por finasterida favorezcan el desarrollo de enfermedad agresiva. Parece ser que el fármaco

afecta a la apariencia de las células cancerosas en la próstata y esto puede llevar a calcular equivocadamente el grado del tumor, que el patólogo determina visualmente. Otra posible explicación que se está estudiando es si la finasterida® en realidad hace que se desarrollen tumores más agresivos, bien sea al prevenir sólo los tumores de grado bajo o bien predispone a la glándula prostática a tumores más agresivos.

En el *Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE)* [105] se asignaron 6.729 hombres de 50 a 75 años con niveles plasmáticos de PSA de 2,5 a 10 ng/ml, y con biopsia previa negativa, a recibir durante 4 años dutasterida (0,5 mg/día) o placebo. Los resultados, publicados en 2010, demuestran que la dutasterida (0,5 mg/día) reduce, frente al placebo, el riesgo de cáncer de próstata sobre una población de riesgo en un 22,8% [105].

La dutasterida es un inhibidor poderoso de la 5 alfa-reductasa, siendo 45 veces más potente que la finasterida en la inhibición de la isoforma tipo 1 y dos veces más potente sobre la isoforma 2. Sin duda se trata de un fármaco esperanzador en la prevención del cáncer de próstata sobre la población de riesgo.

Se ha estudiado también el papel de los moduladores de los receptores de estrógenos, por su sinergismo con los andrógenos. El *toremifeno*, un modulador selectivo de los receptores de estrógenos, está siendo evaluado a dosis de 20 mg en un estudio multicéntrico aleatorizado a doble ciego, controlado con placebo en hombres con neoplasia intraepitelial de alto grado, por la reducción de la incidencia de cáncer prostático a los 12 meses del estudio (9,1 vs. 17,4%;  $p < 0,05$ ) [106].

Estudios realizados con estatinas sugirieron un reducción del riesgo de cáncer prostático, pero diferentes metaanálisis posteriores no han demostrado esta disminución. Se necesitan estudios mejor diseñados para evaluar el verdadero efecto de estos agentes.

Trabajos realizados con inhibidores de la ciclooxigenasa (COX-2) [106], no han documentado una disminución efectiva del riesgo. La enzima COX-2 interviene en los procesos inflamatorios, favorece la angiogénesis y modula la apoptosis. Los importantes efectos secundarios de estos fármacos a nivel cardiológico y cerebrovascular hacen improbable que se desarrollen nuevos estudios.

La metformina es el agente hipoglucemiante oral más utilizado en la diabetes tipo II, debido a su favorable perfil de toxicidad y eficacia clínica. Los resultados de un estudio de casos-control (Universidad McGill, Montreal, Quebec, Canadá) [107] indican que la metformina no disminuye el riesgo de cáncer de próstata en pacientes con diabetes tipo II. Los análisis secundarios al respecto deberían ser interpretados con precaución debido a la asociación inversa entre la diabetes tipo II y el cáncer de próstata.

### **2.3. Diagnóstico del cáncer de próstata**

Hasta la aparición del PSA, el diagnóstico del cáncer de próstata se basaba en la clínica y el tacto rectal sospechoso, junto a posibles alteraciones analíticas como la fosfatasa ácida y fosfatasa ácida prostática marcaba la necesidad de biopsia prostática.

La introducción del uso del PSA cambió totalmente el algoritmo diagnóstico, siendo la combinación de éste y el tacto rectal lo que determina la indicación de biopsia.

Las pruebas de diagnóstico por la imagen, como la ecografía transabdominal, transrectal, la resonancia magnética, la TC o la PET-TC, no son de por sí útiles para

formar parte del algoritmo usual, serían de ayuda para indicar la biopsia en casos de sospecha tumoral maligna.

Las tasas de sensibilidad y de especificidad no permiten su adopción sistemática, usándose la ecografía transrectal para la realización de la biopsia, empleándose el resto de las técnicas en el proceso de estadificación del tumor una vez diagnosticado éste.

En todas aquellas personas que presenten factores de riesgo o sintomatología que oriente hacia patología prostática, se considerará la realización de las siguientes exploraciones, teniendo en cuenta el estadio, la expectativa de vida y diversas consideraciones personales del paciente [108].

### **2.3.1. Historia clínica**

Es importante incluir datos del paciente como su edad, país de origen y residencia, actividad sexual, hábitos alimenticios y si tiene antecedentes familiares de cáncer de próstata. A continuación se le realizan las preguntas correspondientes al protocolo internacional de síntomas prostáticos (IPSS) *International Prostate Symptom Score*, con el objetivo de determinar patologías relacionadas con la próstata, como hiperplasia benigna de próstata (HBP) y la prostatitis crónica. En 1993 se definieron cuales deberían ser los criterios que tuviese un cuestionario de valoración de síntomas para la patología prostática. Para que este tipo de cuestionarios tenga utilidad deben ser: sencillos, de fácil aplicación, reproducibles, deben abarcar todos los síntomas presentes en HBP y además valorar la repercusión sobre la calidad de vida de los pacientes. Consta de 7 preguntas relacionadas con el flujo y cantidad de orina, la frecuencia, etc. Cada respuesta se valora entre 0 y 5, por lo que el resultado del test tendrá un valor entre 0 y 35. Permite clasificar los síntomas de la próstata en leves (0 a 7), moderados (8-19) y graves (20 a 35).

Otros datos interesantes son conocer intervenciones previas, posibilidades de infecciones urinarias, disuria, o síndrome constitucional (astenia, anorexia, pérdida de peso y febrícula o fiebre no filiada).

### **2.3.2. Manifestaciones clínicas**

La introducción del PSA marcó un antes y un después en el estudio, diagnóstico y tratamiento del CP. No sólo se está modificando la forma de presentación clínica, sino también el diagnóstico, el manejo terapéutico y el seguimiento.

En la era pre-PSA estos síntomas se debían a las metástasis o a la invasión local por contigüidad del cuello vesical o del trigono, produciendo síntomas obstructivos infravesicales (obstrucción de la uretra prostática y del cuello vesical) o supravesicales (obstrucción ureteral).

Aproximadamente el 70-80% de los pacientes desarrollaban síntomas obstructivos infravesicales [109], presentando un 25% retención aguda de orina [110]. Un paciente puede presentar síntomas del tracto urinario inferior (LUTS) (disuria, polaquiuria, sensación incompleta de vaciado, urgencia miccional...) bien en relación con la propia neoplasia o bien por la coexistencia de otras patologías, como por ejemplo la hiperplasia benigna de próstata.



Hasta en el 20% de los pacientes el diagnóstico se realizaba por síntomas que originaba la enfermedad metastásica: dolor óseo, pérdida de peso, anemia, linfedema, síntomas neurológicos y adenopatías.

En el estudio sobre la incidencia del CP en la Comunidad de Madrid, los motivos de consulta más frecuentes fueron:

- Síndrome prostático -- 75%
- Elevación del PSA -- 16%
- Síndromes paraneoplásico --1,7%
- Otros síntomas (disfunción eréctil, litiasis urinaria, etc.)--5%

Los pacientes que consultaron por elevación del PSA como único dato, oscilaron entre el 8% y el 36%, según las distintas Áreas Sanitarias de la Comunidad.

Comparando con series de otros autores como Goodman y Cols [111], se observa que la introducción del PSA en la clínica ha disminuido el porcentaje de pacientes que se diagnosticaron por síntomas directamente relacionados con el CP (7,3% frente al 4%), y un 16% de los pacientes estaban asintomáticos y fueron diagnosticados debido a una determinación de PSA realizada de forma rutinaria.

La introducción del PSA ha producido dos consecuencias:

1. Un aumento importante de los diagnósticos de cáncer de próstata.
2. Una migración del estadio tumoral; el porcentaje de pacientes que presentan diseminación metastásica en el momento del diagnóstico es del 12,5 [33] mientras en la era pre-PSA se aproximaba al 50% [112,113].

### **2.3.3. Exploración física general**

Destinada a valorar las repercusiones de cualquier patología que presente, con la valoración de su expectativa vital.

### **2.3.4. Tacto rectal**

Tiene una baja sensibilidad, habiéndose recogido que del 25 al 50% de los cánceres de próstata son diagnosticados con tacto rectal no sospechoso [114,115]. Se le atribuye un valor predictivo positivo (VPP) variable entre el 5 y el 83. Por todo ello, aunque la utilidad del tacto rectal en el cribado del cáncer de próstata sigue siendo defendida por gran parte de los autores [116], ha sido puesta recientemente en entredicho [117].

Se valorará el tamaño, consistencia, movilidad, delimitación y regularidad de la próstata. El tacto rectal nos permite acceder a la glándula por su superficie posterior, a través de la mucosa rectal; la glándula normal es simétrica con un surco medio y dos lóbulos laterales y se valora:

- Sensibilidad: indolora en la próstata normal, dolorosa, incluso sincopal, en prostatitis.
- Tamaño: la glándula normal tiene forma de castaña con unas medidas aproximadas 3,5x2,3x2,5 cm y es simétrica. El incremento de tamaño se expresa en grados de I al IV.
- Consistencia : fibroelástica homogénea
- Límites: surcos centrales y laterales.
- Movilidad: en condiciones normales, discretamente móvil.
- Temperatura: caliente o no.
- Nódulos: sospechosos, tamaño y posición.

Es la prueba más adecuada para la detección precoz, salvo en estadios muy incipientes. Tiene un 50% de falsos positivos (TBC, prostatitis crónica, zonas fibrosas de hiperplasia benigna de próstata, infartos focales, cálculos). El VPP para el diagnóstico de cáncer en la palpación de un nódulo en la próstata durante el tacto rectal es del 25% (en una pequeña serie de 811 pacientes) [118]. Sin embargo, el 25% de los pacientes con cáncer en fase metastásica tienen un tacto rectal normal. Estudios de casos y controles [119], sugieren una reducción del riesgo de muerte del 20 al 30%, mientras otros no encontraron ninguna reducción en el riesgo de sufrir CP metastásico.

Algunos estudios [120,121] han demostrado, en contra de lo que se había especulado, que el tacto rectal no incrementa los niveles de PSA. Permite sospechar cáncer de próstata cuando éste ha crecido lo suficiente para deformar la próstata, o cuando se localiza cerca del recto.

El tacto rectal tiene importantes limitaciones, además de requerir experiencia y un correcto adiestramiento. Sólo permite palpar la parte posterior y lateral de la próstata y, como consecuencia, entre un 40 y un 50% de tumores no serán palpables. Para ello, se emplearán medios diagnósticos complementarios.

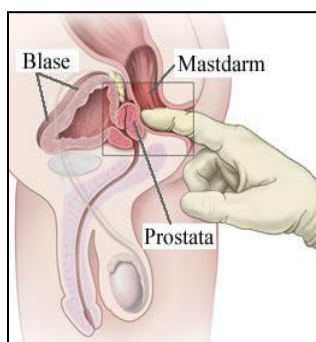


Figura 20. Tacto rectal. Tomada de <http://commons.wikipedia.org>.

### 2.3.5. Determinación del Antígeno Prostático Específico (PSA)

El descubrimiento del PSA se consolida con la purificación de la proteína de tejido prostático, que se publica en 1979, previamente por un grupo japonés en 1971, Hara et al. [122]; descubren la proteína en el líquido seminal.



La *Food&Drug Administration* (FDA) de EE.UU. da su aprobación inicialmente para la monitorización para el cáncer de próstata en 1986. En 1994, lo aprueba para su diagnóstico (precoz o despistaje sistemático) [123].

### **Bioquímica del PSA**

Conocido como hK3 o calicreína humana 3, es una glicoproteína de cadena única de 33-34 kDa, compuesta por un 93% de aminoácidos y un 7% de carbohidratos. Codificada por el gen hKLK3, que se localiza en el cromosoma 19. La expresión de este gen es estimulada principalmente por andrógenos [124,125], aunque también lo hacen los glucocorticoides y la progesterona.

Se sintetiza en el epitelio ductal y en los acinos prostáticos [126]. Se encuentra en el tejido prostático normal hiperplásico, tumoral primario y tumoral metastático de la próstata. Actúa como proteasa en los procesos de licuefacción y coagulación del semen.

A pesar de suponer que el PSA era un antígeno con especificidad tisular y especificidad de sexo, con los métodos inmunohistoquímicos y de inmunoensayo de alta sensibilidad se ha detectado la presencia de PSA en diversos tejidos y estructuras de la mujer y del hombre como glándulas periuretrales, glándulas perianales, glándulas sudoríparas apocrinas, carcinomas apocrinos de mama, tumores salivares y en la leche materna.

El PSA es una glicoproteína organoespecífica no cáncer específica y sus valores séricos también pueden estar aumentados en enfermedades malignas y benignas de la próstata, después de exploraciones prostáticas, tacto rectal [127] y actividad sexual. Por tanto, en el contexto de un carcinoma prostático, sirve para valorar la respuesta al tratamiento, pero no para diagnosticarlo.

### **Causas de elevación del PSA**

El PSA es un marcador de epitelio prostático, por lo tanto cualquier afectación de la glándula prostática en teoría podría influir en los niveles hemáticos del PSA.

#### **➤ Prostatitis aguda y crónica**

La inflamación produce un aumento de la permeabilidad de la membrana celular, mucho más importante en la prostatitis aguda. Si se realizó una determinación del PSA en fase aguda debería repetirse la determinación pasada 6-8 semanas.

#### **➤ Retención aguda de orina**

La lesión histológica más frecuente se encuentra en las próstatas de los pacientes con retención aguda de orina es el infarto prostático. La necrosis de las células prostáticas produciría una liberación del PSA acumulado en su interior y su paso al torrente sanguíneo. Después de la retención de orina es conveniente esperar 2 semanas para realizar la determinación del PSA.

### ➤ **Masaje prostático**

Se ha demostrado que la realización de un tacto rectal no modifica los niveles séricos del PSA. En cambio, la realización de un masaje prostático vigoroso, puede elevar casi al doble los niveles del PSA sérico, por lo que se recomienda dejar pasar al menos 3 días para la realización del PSA.

### ➤ **Biopsia prostática con aguja y cirugía prostática**

La pérdida de integridad de la barrera hemato-prostática facilita la liberación del PSA hacia el estroma prostático y finalmente hacia la circulación. Se recomienda esperar 6 semanas para la realización de una nueva determinación del PSA.

El tacto rectal, eyaculación y ejercicio físico (ciclismo), no se ha demostrado que aumenten los niveles séricos del PSA.

- Cáncer prostático.
- Hipertrofia benigna prostática.
- Infección-inflamación prostática.
- Manipulación uretral y sondaje.
- Tacto rectal; masaje prostático.
- Actividad sexual reciente.

### ***Punto de corte para el PSA***

Hasta el momento se han considerado como normales los niveles en sangre inferiores a 4 ng/ml. Últimamente se han reducido estos valores y se habla de cifras como de 1.5 ó 2-2,5ng/ml [128,129], o la defendida en otro estudio derivado del despistaje sistemático europeo el *European Randomized Study of Prostate Cancer* (ERSPC) de 883 pacientes con PSA entre 2-3,9 ng/ml detectando 126 tumores (14,2%). Thomson [130,131], en su *Prostate Cancer Prevention Trial*, menciona la no existencia de límites mínimos fiables para el PSA, para descartar la presencia de cáncer, demostrando la mayor probabilidad de existencia del mismo cuando se elevaban los puntos de corte. De estos datos se puede deducir que aunque para descubrir el 100% de cánceres no se puede establecer ningún valor mínimo de PSA como normal, en puntos de cortes de 1,1 o de 1,6 hallaríamos el 82 y el 67,4% de los tumores, respectivamente.

Si se disminuye el punto de corte, la sensibilidad aumenta, pero la especificidad disminuye; si, por el contrario, se aumenta, los cánceres descubiertos ya no estarán circunscritos a la glándula prostática.

### ***Limitaciones del PSA en el diagnóstico del cáncer de próstata***

El número de diagnósticos de CP localizado ha aumentando [132] con la introducción del PSA en la práctica clínica. Sin embargo, la especificidad de la prueba no es óptima, encontrando que el 75% de los hombres a los que se les realiza una biopsia de próstata por tener valores de PSA entre 4 y 10 ng/ml no padecen CP.

Para poder discriminar entre hiperplasia benigna de próstata (HBP) y CP se desarrollaron nuevas fórmulas basadas en la cuantificación sérica del PSA, intentando incrementar su especificidad, con el fin de reducir el número de biopsias negativas, manteniendo una tasa de detección similar (sensibilidad).

**Variantes- Ajustes del PSA para mejorar su fiabilidad**

- PSA –edad.
- Velocidad de PSA.
- Densidad de PSA-densidad transicional de PSA.
- PSA libre. Porcentaje del mismo.
- Fraccionamiento del PSA libre (uso experimental).
- PSA complex. Porcentaje del mismo.
- Ajuste PSA testosterona (uso experimental).
- Ajuste PSA-BMI (uso experimental).

➤ **PSA ajustado a edad**

Concepto introducido por Oesterling et al. [133]. Se basa en que el PSA aumenta con la edad, explicándose porque el tamaño prostático aumenta con la edad, se eleva la producción de PSA y su paso al torrente sanguíneo.

Distintos estudios correlacionan valores de PSA para cada grupo de edad. El fin es mejorar la sensibilidad en el diagnóstico de CP en sujetos menores de 60 años y la especificidad en mayores. Con estos rangos se aumentaría el número de CP en sujetos jóvenes (mayor detección de CP órgano-confinados), evitándose el tratamiento innecesario en sujetos mayores con tumores clínicamente insignificantes [134,135] diversos estudios que lo apoyan. El problema reside en la gran variabilidad de puntos de corte de PSA para cada grupo (Ver Tabla XI).

El aumento en especificidad que proporciona el PSA-edad en los sujetos mayores de 60 años conlleva una pérdida en el diagnóstico de un 20-30% de CP [136].

**Tabla XI. Rangos de referencia de edad específicos (PSA-edad)**

Referencia	Edad (años)			
	40-49	50-59	60-69	70-79
[135]	2,0	3,0	4,0	5,5
[134]	2,3	3,8	5,6	6,9
[137]	2,1	3,6	4,3	5,8
[138]	1,75	2,27	3,48	4,26
PSA (ng/ml)				

➤ **Velocidad de PSA**

Posee el mayor valor predictivo en la actualidad [139]. Carter et al. [140] introdujeron este concepto en 1992 para mejorar la capacidad del PSA para detectar CP. Se basa en el incremento de la concentración de PSA total con relación al tiempo. Mayor en el CP que en la HBP, ya que las variaciones volumétricas del epitelio prostático son más rápidas cuando éste es tumoral.

Carter et al. [140] establecieron que una velocidad de PSA 0,75 ng/ml/año es muy sugestiva de la presencia de CP (72% de sensibilidad y 95% de especificidad), realizando la segunda y la tercera medición en un período de 2 años. Otros autores determinan como riesgo elevaciones de mismo por encima de 0,2-0,5 ng/ml por año.

Sus limitaciones son:

- Su cálculo es difícil.
- El PSA no es específico de CP.
- El PSA varía significativamente con el tiempo.
- El PSA varía con los diferentes ensayos de medición.

Sí es válido para seguimiento a largo plazo de pacientes de bajo riesgo y en las biopsias prostáticas repetidas.

#### ➤ **Densidad de PSA-densidad transicional de PSA**

Fue introducido por Benson et al. [141] en 1992 para corregir el nivel de PSA en función del tamaño prostático, basándose en que el tejido de CP libera más PSA por unidad de volumen que el de HBP. La densidad de PSA se define como el cociente entre el PSA total sérico (ng/ml) y el volumen prostático (cm<sup>3</sup>) medido por ecografía transrectal.

La densidad de PSA podría diferenciar mejor entre HBP y CP en pacientes con PSA entre 4 y 10 ng/ml y tacto rectal normal.

Limitaciones:

- Depende de la capacidad del explorador para medir correctamente el volumen prostático.
- El volumen de la HBP no se relaciona necesariamente con los niveles de PSA séricos debido a que la proporción entre epitelio y estroma prostático varía considerablemente entre distintos sujetos y sólo el epitelio produce PSA.

Se basa en que la HBP se localiza exclusivamente en la zona transicional. Djavan et al. [142], refieren que con un punto de corte de 0,35 ng/ml/cm<sup>3</sup> obtienen un valor predictivo positivo del 74% en la detección de CP en 939 hombres con PSA menor de 10 ng/ml.

Sus limitaciones son:

- Depende de las variaciones intra e interobservador de la ecografía transrectal.
- Existe una falta de reproductividad entre centros.

### ➤ PSA libre. Porcentaje del mismo

Surgió cuando se desarrollaron anticuerpos que detectaron el PSA libre. Existe un acuerdo en que el PSA libre logra una mejor discriminación entre HBP y CP que el PSA total. Varios estudios [143,144], que investigan el rendimiento del cociente PSA libre/PSA total han mostrado que, a pesar de las diferencias en los ensayos de PSA utilizados, existe una coincidencia relativa en el rendimiento global de la tasa en términos de sensibilidad y especificidad (Tabla XII).

El punto de corte para la tasa del cociente PSA libre/PSA total difiere de forma significativa entre ensayos.

El porcentaje de PSA libre se debe aplicar a pacientes con un PSA total menor de 10 ng/ml, ya que con PSA total mayor a 10 ng/ml aparece CP en más de la mitad de los casos y la mejora en la especificidad disminuye la sensibilidad.

### ➤ Fraccionamiento del PSA libre

**Tabla XII. Estudios sobre la utilidad clínica del cociente PSA libre/PSA total en el diagnóstico del CP en pacientes con rango de PSA total menor de 4 ng/ml**

Referencia	Año País	Nº Biopsias Nº CaP	Rango PSA (ng/ml)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor Corte (%)
Okihara et al. 60	2001 EEUU	151 37	2,5-4	100 95 89	3 11 11	44 31 30
Haese et al. 102	2002 EEUU	217 41	2-4	95,1 90,2 85,4	13,5 21,9 25,8	34 30 28
Roehl et al. 107	2002 EEUU	965 241	2,6-4	93 85	9 19	30 25
Lein et al.	2003 Japón	230 112	2,5-4	95 90 85	6 12,7 19,5	28 25,2 22,1
Partin et al.	2003 Australia EEUU	214 54	2-4	95 90 85	7,5 20 26	27,5 21 20
Kobayashi et al.	2005 Japón	116 27	2-4	95 90 80	18 37,1 50,6	29 37,1 50,6

Se compone:

- 33% de pro-PSA latente, inactivo, cuyo nivel subiría en presencia de cáncer.
- 27% de PSA madura de cadena simple, BPSA, inactivo, cuyo nivel disminuiría en presencia de cáncer.
- 40% de iPSA, forma inactivada, que aumenta en casos de cáncer.

### ➤ PSA complex

En él se determina el PSA unido a alfa 1-antiquimotripsina (ACT), pero no el unido a alfa 2-macroglobulina (AMG). El aumento del PSA complex conllevaría un descenso del porcentaje del PSA libre y un mayor riesgo de cáncer.

- Detección precoz de patología prostática.
- Decidir las pruebas diagnósticas a realizar: examen clínico + PSA+ índice Gleason.
- Pronóstico de supervivencia: Un PSA elevado indica mayor extensión de CP. (PSA<20 baja probabilidad de metástasis óseas).
- Actividad del tratamiento: Tras la normalización del PSA por tratamiento, un incremento implica recidiva o propagación (tras exéresis glandular, no queda glándula que produzca PSA.)

### ➤ Biomarcadores en el cáncer de próstata

Modificaciones epigenéticas y mutaciones en elementos implicados en el control del crecimiento celular normal y la homeostasis tisular pueden resultar en la transformación maligna de células precursoras cancerosas [145]. Algunos factores producidos en el microambiente tumoral, extrínsecos a las células malignas, contribuyen junto con los cambios genéticos y epigenéticos al desarrollo y progresión tumoral.

La estrategia de los biomarcadores se basa en el concepto de que la aparición del cáncer se activa por una mutación, como la inactivación de un gen, y está asociada a un cambio en el patrón de la proteína del órgano afectado.

Un biomarcador es una característica que se puede medir y evaluar objetivamente como un indicador de los procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. Facilita la detección, el control de la progresión, predecir el diagnóstico de la enfermedad y la supervivencia después de la intervención clínica. Un biomarcador también se puede utilizar para evaluar el proceso de elaboración de medicamentos de manera óptima, a mejorar la eficacia y seguridad del tratamiento del cáncer, permitiendo a los médicos adaptar el tratamiento de forma individual para el paciente.

Los actuales avances en técnicas moleculares han proporcionado nuevas herramientas para facilitar el descubrimiento de nuevos biomarcadores para el cáncer de próstata.

Estos biomarcadores emergentes serán beneficiosos y fundamentales en el desarrollo de nuevos indicadores más específicos y fiables clínicamente.

Los biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico del cáncer de próstata incluyen marcadores basados en ADN, ARN y marcadores proteicos. Muchos de los marcadores biológicos utilizados se han descubierto inesperadamente, mientras otros en base del conocimiento del defecto bioquímico fundamental.

El tratamiento del cáncer de próstata ha sido objeto de varios cambios importantes como resultado de la evolución de los biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad.

*La fosfatasa ácida prostática (PAP)* fue uno de los primeros biomarcadores en suero para detección del cáncer de próstata. Gutman y col. [146], observaron en la década de 1930 que los pacientes con cáncer de próstata metastásico a nivel óseo tenían niveles elevados de (PAP) en suero e *in situ*.

Este hallazgo estableció de forma efectiva el valor de la actividad de la PAP como una ayuda en el diagnóstico del carcinoma metastásico de próstata y por lo tanto como un biomarcador de progresión del cáncer de próstata y respuesta a la privación

androgénica para el tratamiento del cáncer de próstata.

En pacientes que preoperatoriamente se encontraron niveles elevados de PAP, había una mayor probabilidad de desarrollar enfermedad metastásica en ganglios y a otros niveles, que en pacientes con actividad PAP normal en suero.

De esta forma la actividad de PAP, combinada con factores clínicos se utilizaba para valorar la respuesta al tratamiento.

Este biomarcador no tiene la sensibilidad suficiente para el diagnóstico precoz, por ello los pacientes con cáncer localizado muestran niveles normales. Este marcador muestra variaciones séricas repentinas, que ha llevado a cuestionar su papel como marcador legítimo en el diagnóstico del cáncer. Su uso se vio reducido tras el descubrimiento del antígeno prostático específico (PSA) por ser más sensible y específico.

### **2.3.6. Nuevos biomarcadores en cáncer de próstata.**

Un abordaje en la búsqueda de biomarcadores es estudiar la expresión de genes relacionados con el CP; se ha descrito así la infraexpresión del gen GSTP1 (*Glutation-S-transferasa PI*) (11q13) por hipermetilación de su región promotora. Ha sido ampliamente estudiado en el cáncer de próstata sobre todo como un marcador tisular, forma parte de una ubicua familia de enzimas multifuncionantes encargadas de la protección de las células al ataque de la oxidación [147].

El aumento de la hipermetilación del gen GSTPI está relacionado íntimamente con eventos neoplásicos, distinguiéndose de esta forma entre el cáncer de próstata y la hiperplasia benigna de próstata. Esta alteración se encuentra también en el 70% de las neoplasias prostáticas intraepiteliales (PIN). Su medición se puede cuantificar en muestras de biopsia, en células de tejidos de prostatectomía, en suero, orina y plasma seminal [148].

La mayoría de tumores con esta alteración se asocian también a la hipermetilación de otros genes como p16ink4A (9p21), p14 ARF (9p21), y MGMT (10q26).

### **AMACR**

Una sobreexpresión del gen AMACR que codifica para alfa-metil coenzima A racemasa se ha visto implicada en la predisposición a padecer CP. Es una enzima localizada en el peroxisoma y participa en el metabolismo de grasas, en concreto implicada en la beta-oxidación de ácidos grasos largos de cadena ramificada y a la que se ha propuesto como factor clave en la relación del CP con ciertos hábitos alimenticios. Ha sido identificada como promotor del crecimiento en el cáncer de próstata andrógeno independiente. En tejidos de cáncer prostático se ha encontrado un aumento de 9 veces de los niveles de ARNm de AMACR en un 88% de las muestras respecto a controles normales [149]. Este hallazgo ha llevado a otros investigadores a proponer la posibilidad de analizar los niveles de AMACR de la orina para detectar el cáncer de próstata con resultados prometedores, si bien las series analizadas no son lo suficientemente consistentes como para ofrecer resultados definitivos. Otro uso potencial del AMACR incluye el análisis e interpretación de muestras de biopsia de próstata. Se han detectado anticuerpos séricos generados en respuesta a la AMACR, siendo útiles en el diagnóstico preliminar, especialmente si se combina con el PSA, aumentando así la sensibilidad y especificidad en paciente con rangos de PSA límites; una de las limitaciones es que puede haber anticuerpos presentes en suero de pacientes con enfermedades autoinmunes.



### ➤ **Cromogramina A (CGA O GRN-A)**

Es una proteína que forma parte de la granin-familia, es una proteína ácida que se ha identificado en todos los tipos de células neuroendocrinas. El crecimiento de las células de la próstata parece ser regulada por péptidos derivados de GRN-A debido a que es producida y secretada por células de la próstata. GRN-A ha sido estudiada como biomarcador del cáncer de próstata; sin embargo, las pruebas no se limitan más allá de los métodos control [150]. Basándose en estudios anteriores, GRN-A puede ser usado para monitorizar el éxito del tratamiento. También se puede utilizar para el diagnóstico y pronóstico de tumores andrógeno-independientes. Aumentos concomitantes con PSA se han correlacionado con disminución en la supervivencia; por ello puede ser muy útil como factor pronóstico en pacientes con cáncer de próstata avanzado. A pesar de ello no se puede hacer una distinción precisa entre CP e HPB. Otro punto débil es su incapacidad para detectar la enfermedad en fase muy temprana, por lo que se necesita más investigación para definir claramente el valor clínico de la GRN-A como marcador sérico.

### ➤ **Antígeno Próstata Específico de Membrana (PSMA)**

Es una proteína que forma parte de la superficie de membrana celular, en concreto de una proteína integral tipo II, responsable de numerosas actividades enzimáticas. Se ha visto que en tejidos de próstata normales se encuentra en el citosol, mientras que en células de próstatas cancerosas hay una migración de esta proteína a la membrana plasmática. Se puede detectar en tejidos prostáticos, células circulantes y en suero. Un estudio [151] reveló que los niveles séricos de PSMA en pacientes con cáncer de próstata varían considerablemente en comparación con pacientes sanos y con HBP.

Una de las deficiencias en el uso de PSMA como marcador sérico es que los niveles altos se han observado también en el suero de pacientes con cáncer de mama; otra dificultad es que los niveles en suero de PSMA aumentan con la edad del paciente, lo que puede dar lugar a resultados contradictorios.

### ➤ **Antígeno Prostático de Células Madres (LCSP)**

Es una glicoproteína de membrana que se expresa predominantemente en la próstata. Aunque la expresión de LCSP se ha revelado aumentada en la mayoría de los cánceres de próstata, su papel biológico en el cáncer de próstata es incierto [152]. Los estudios al respecto han implicado al LCSP en ciertas funciones, como la progresión en tumores androgénos-independientes, metástasis y transducción de señales en células cancerígenas. Se ha asociado también a la puntuación Gleason, invasión a vesículas seminales y con la invasión capsular.

### ➤ **Early Prostate Cancer Antigen (EPCA)**

Descubierto en 1991 en el tejido de próstata de rata, es una proteína nuclear de la matriz extracelular. Fue Getzenberg et al. [153] quienes descubrieron que las alteraciones en dicha proteína se encontraban en pacientes con cáncer de próstata. Ha sido encontrado en lesiones precursoras del cáncer de próstata, específicamente en la neoplasia intraepitelial prostática y atrofia inflamatoria proliferativa [154].

Además, la proteína ha sido identificada en los hombres con una biopsia negativa



preliminar pero que desarrollaron cáncer posteriormente. Se necesitan más estudios para caracterizar mejor la proteína como biomarcador adecuado para diagnosticar el cáncer de próstata.

### ➤ **B7-H3**

Es una molécula de tipo inmune, forma parte de un grupo de proteínas que actúan como ligandos importantes en la interacción de receptores conocidos y desconocidos, implicados en la regulación de la activación de los linfocitos. Participa posiblemente en el desarrollo del cáncer de próstata, en la predicción de la recidiva y progresión del cáncer.

### ➤ **Sarcosina**

Es un aminoácido derivado de la N-metil de la glicina, que se encuentra en los músculos y en otros tejidos. En 2009 Sreekumar et al. [155] informaron que la sarcosina estimula el crecimiento de las células malignas del CP, se puede medir en orina. Los investigadores [155] han sido capaces de distinguir entre HBP, cáncer de próstata localizado y metastásico en función de los niveles de sarcosina. Se ha observado una menor invasión del cáncer cuando se bloquea la enzima que cataboliza la producción de glicina a sarcosina [156]. El objetivo final del diagnóstico es la detección de los tipos de cáncer más agresivos en su etapa más temprana.

### ➤ **Caveolina-1**

Es una proteína expresada en dos isoformas (caveolina 1alfa, y 1beta), es un componente principal en la membrana caveolar. Se ha implicado en la regulación de varias vías de señalización intracelular y en la mediación de procesos, en concreto como un regulador negativo en varias vías mitogénicas y en la oncogénesis [157]. Cav 1, parece funcionar como una proteína supresora de tumores en etapas tempranas. También se ha descubierto que la proteína está ausente en el tejido tumoral de los hombres con cáncer de próstata metastásico y que la reducción de los niveles de Cav-1 se asocia con un alto grado de Gleason. Por lo tanto, Cav-1 puede ser un marcador pronóstico útil para el cáncer de próstata.

### ➤ **Calcio sérico**

Se ha observado una asociación entre altos niveles de calcio total en suero y el riesgo de CP, resultado de una disminución de la apoptosis y un aumento en la proliferación de líneas de células cancerosas. Los investigadores postularon que aumentos del calcio en suero o cualquier otro factor que conduce a ello (como la hormona paratiroidea sérica alta) aumenta la posibilidad de encontrarnos ante un cáncer de próstata terminal.

### ➤ **PCA3/DD3**

Es un gen que codifica un ARNm específico de la próstata que se sobreexpresa en el tejido del cáncer de próstata. La cantidad de copias de ARN de PCA3 medidas en orina puede proporcionar una idea de la agresividad del cáncer de próstata [158]. De esta

forma se puede predecir el resultado de la biopsia y evitar la necesidad de repetir otra prueba. La tecnología utiliza orina emitida del paciente tras estimulación prostática. Con los datos analizados de distintos estudios al respecto [159], se encuentra una especificidad de la prueba con valores superiores al 56-89%, mientras que la sensibilidad es un poco inferior, no llegando en ningún estudio a sobrepasar el 82% y con un valor mínimo del 46%. Los mejores resultados se detectan en el valor predictivo negativo con cifras que en todos los casos de los trabajos analizados superan el 60%. En la actualidad no existe consenso sobre qué valor es el más adecuado. De todos los marcadores citados PCA3 es el único marcador que realmente tiene gran especificidad y puede valorarse como herramienta diagnóstica.

La aplicación en la práctica clínica para la detección precoz del cáncer de próstata permitiría reducir de manera significativa el número de biopsias repetidas en pacientes con niveles de PSA > 3 ng/ml. El test diagnóstico puede resultar especialmente útil para aquellos pacientes con cifras de PSA comprendidas entre 2 y 5 ng/ml ya que la sensibilidad en este rango alcanza el 71% y la especificidad supera el 90%. Del mismo modo, la combinación del alfa-urinario metilacetil CoA racemasa (AMACR) y PCA3 aumentaría su precisión en el diagnóstico.

Investigaciones recientes [160] han demostrado que el *score* de PCA3 sufre importantes modificaciones según el estadio clínico y *score* Gleason del paciente, por lo que diversos autores [159], sugieren que futuras investigaciones deberían estar encaminadas a determinar la potencial agresividad del cáncer de próstata en sujetos con valores elevados de PCA3 y a la estratificación de los pacientes según el volumen del tumor.

#### ➤ **TMPRSS2-ERG (genes de fusión)**

El TMPRSS2 está situado en el locus 21q22.3 y codifica para un receptor transmembrana de la familia STP (serínproteasa transmembrana de tipo II) con estructura multimérica. TMPRSS2 está regulado por andrógenos, ya que tiene un elemento de respuesta a andrógenos en la región promotora de su gen, se encuentra en el proteoma del fluido seminal y está sobreexpresado en tejido prostático neoplásico y en menor medida, en el tejido epitelial del colon, estómago y epidídimo. Se cree que desempeña un posible papel en la metástasis del tumor de próstata.

El gen ERG se expresa en tejidos endoteliales, células hematopoyéticas, riñón y tracto genitourinario. Concretamente en el CP, el ERG es el gen más persistentemente sobreexpresado.

TMPRSS2 y ERG tienen la misma orientación transcripcional, por tanto la fusión de ambos genes se debe a una delección intersticial, dando lugar a translocaciones relacionadas con la progresión de CP.

La fusión del TMPRSS2-ERG se presenta con una frecuencia del 40-70% en el CP, lo que da idea de su potencial como biomarcador.

Constituye también una interesante diana terapéutica. En líneas celulares que contienen el gen reordenado el tratamiento con inhibidores de HDAC (tricostatina) reduce drásticamente el crecimiento tumoral, en estos mismos casos TMPRSS2-ERG + parece responder bien a fármacos agonistas del receptor de estrógenos alfa y antagonistas beta. En ensayos clínicos con acetato de abiraterona se han obtenido resultados prometedores.

#### ➤ **El Factor Nuclear KappaB (NF-kB)**

Desempeña una función central en la inflamación y promueve la expresión de genes implicados en algunos aspectos del cáncer como supervivencia, proliferación y control

del ciclo celular, angiogénesis e invasividad. Por tanto NF-kB podría proporcionar un nexo entre inflamación y cáncer, como componente clave de vías de señalización extracelular desencadenadas por agentes infecciosos, citocinas pro-inflamatorias (IL-1 o TNF alfa). Se han relacionado con la producción de PSA y con la progresión del cáncer de próstata.

### ➤ **hK2**

hK2 es una calicreína glandular humana 2, que recientemente ha surgido como un potente marcador tumoral. Tanto el PSA y la hK2 pertenecen a la misma familia de proteasas séricas, ambas se expresan en el epitelio prostático y están presentes en el suero y el líquido seminal [161,162]. La expresión de la hK2 está localizada en la próstata y es más específica de tumor que el PSA [163]. Se expresa a niveles más altos en el tejido prostático poco diferenciado que en el bien diferenciado o benigno.

Varios estudios han demostrado una mayor discriminación entre HBP y CP al combinar la concentración de hK2 con la del PSA libre y total [164,165].

Los ensayos clínicos sugieren que la hK2 puede usarse mejor junto con diversas formas del PSA para mejorar la utilidad del algoritmo actual de decisión.

La expresión de otros genes se ha asociado a la progresión del CP. Así el gen PAR-2, el gen PTEN que es un gen supresor de tumores, la pérdida de su función es una de las anomalías génica más usuales en diversos tipos de cáncer.

Asociado con los tumores invasivos y metástasicos encontramos la sobreexpresión del gen Ki-67, que ha demostrado ser un predictor independiente de recidiva y supervivencia tumor-específica.

Las expresiones del Bcl-2 y p53 han sido ampliamente examinadas como marcadores pronóstico en tejidos prostáticos.

Actualmente mientras varios biomarcadores han demostrado un cierto potencial en las fases iniciales de estudios, hasta ahora ninguno parece probable que posea el nivel adecuado de sensibilidad y especificidad en cuanto a la determinación de la elección y el curso del tratamiento terapéutico del cáncer de próstata. El futuro parece ser la combinación de biomarcadores, se cree que puede ser la mejor opción para mejorar la precisión en el diagnóstico, tratamiento y vigilancia de la recidiva en el cáncer de próstata.

### **2.3.7. Cribado del cáncer de próstata**

En la actualidad existen numerosos problemas para recomendar el cribado cáncer de próstata.

#### ***Problemas a resolver en el cribado del cáncer de próstata:***

- Escaso conocimiento de la historia natural de la enfermedad.
- Baja sensibilidad, especificidad y valor predictivo de los test diagnósticos utilizados.

- Desconocimiento de la edad óptima de comienzo y la edad de finalización del cribado.
- Desconocimiento del intervalo óptimo para un recribado.
- Desconocimiento del tratamiento óptimo para la enfermedad localizada.
- Riesgo de sobrediagnóstico y por tanto de sobretratamiento.
- Importantes efectos secundarios (disfunción eréctil e incontinencia urinaria) del tratamiento de la enfermedad localizada.
- Consecuencias psicológicas en los sujetos debido al elevado porcentaje de falsos positivos y al riesgo de sobrediagnóstico.
- Costes económicos no bien evaluados.
- No existe evidencia clara del que el cribado reduzca la mortalidad por cáncer de próstata.

La reducción de la mortalidad, objetivo principal del cribado, debe ser confirmada mediante estudios controlados. Recientemente, se han publicado los resultados de los dos importantes ECA en marcha, el *European Randomized Study of Prostate Cancer* (ERSPC) [166] y el *Prostate, Lung, Colon, Ovary Trial of the National Cancer Institute de Estados Unidos* (PLCO) [167].

Entre los diversos estudios que encontramos en la literatura al respecto se han alistado un total de 387.286 participantes seleccionados al azar, entre los principales se encuentran:

1. El *European Randomized Study of Prostate Cancer* (ERSCP).
2. El (Prostate, Lung, Colon, Ovary) *Trial of the National Cancer Institute de Estados Unidos* (PLCO).
3. El ERSCP francés que forma parte del ERSCP original pero publica por separado.
4. El estudio de Gothenburg, al igual que el francés forma parte del ERSCP.
5. El estudio de Quebec.
6. El estudio de Norrokoping.

**El ensayo ERSPC** se inició en 1991 y en él participan ocho países europeos (Bélgica, Finlandia, Francia, Italia, los Países Bajos, España, Suecia y Suiza) [168]. Hasta la fecha, aproximadamente 183.000 hombres de 50 a 75 años (brazo cribado n=126. 219), (brazo control n=141.775), se sometieron al cribado de cáncer de próstata que utilizaba el tacto rectal, la prueba PSA y las modalidades de biopsia transrectal. En 1997 se reemplazó el tacto rectal y la ecografía transrectal, usando niveles de PSA de 3,4 ng/ml como indicación de biopsia y se admitieron a estudio pacientes con niveles de PSA de 2-2,9 ng/ml, encontrando en cohortes, como la de Rotterdam, una importante proporción de cánceres potencialmente curables con niveles bajos de PSA. Los resultados medidos incluyen la mortalidad por causas específicas, la incidencia de cáncer, las características del cáncer y la calidad de vida.

Los últimos datos aportan una reducción de hasta un tercio de la mortalidad por cáncer de próstata, adelanta el diagnóstico en 10 años. Para evitar una muerte por cáncer 1410 hombres deben ser revisados y 348 tratados. Otros autores refieren que la reducción de la mortalidad por cáncer de próstata que ha probado el ERSCP es similar a la obtenida por los programas de prevención del cáncer de mama mediante mamografía (15-20%), la diferencia principal radica en el sobrediagnóstico, notablemente inferior en el cribado para el cáncer de mama [169].

En varones de edades comprendidas entre los 55 y 69 años, a pesar de ello hay que tener en cuenta factores como la población a cubrir, el sobrediagnóstico, sobretratamiento, calidad de vida, los costes-beneficios del cribado con PSA, así como el umbral mínimo alcanzable.

**El ensayo PLCO**, se inició en 1993 en diez centros de cribado de EE.UU., en el que 74.000 voluntarios entre 55 y 74 años, la mitad de los mismos se someterán anualmente a tacto rectal y PSA durante 4 años, el grupo control recibirá los cuidados médicos habituales. Los resultados medidos incluyen mortalidad por causas específicas, la incidencia y las características del cáncer. Las conclusiones después de 7 a 10 años de seguimiento, no se han encontrado diferencias significativas en la tasas de mortalidad entre los dos grupos a estudio.

Un problema importante que presenta el estudio PLCO es la contaminación en el brazo control, introduce un sesgo de no encontrar un beneficio en el grupo de cribado. Parece que se presenta en todos los estudios aunque en menor grado.

**El estudio Gothenburg** [170] se alistaron a 19.904 que se distribuyeron en tres cohortes según fecha de nacimiento (1930-4, 1935-9 y la 1040-4), de los que dos (1930-4, 1935-9) fueron incluidos en el ERSCP publicado como la cohorte sueca (n=11.852).

En este se realizaba examen digital rectal si previamente el PSA estaba alterado. Es el único estudio que da información específica por edad para todas las causas de mortalidad. Hugoson y cols. [171], después de 14 años de estudio, sugieren que en algunas circunstancias el cribado puede reducir la mortalidad por cáncer de próstata. Determinan que el número que se necesita someter a cribado para prevenir una muerte es de 293 y el número que se necesita tratar o diagnosticar es de 12. La reducción de la mortalidad es mayor que la que se encuentra en el ERSPC. Las causas pueden ser las siguientes: el seguimiento en el estudio es más largo, la media de edad eran 4 años más jóvenes y el nivel de corte utilizado en el estudio es más bajo que el ERSCP (3,4 a 2.5ng/ml). Las limitaciones de éste incluyen la ocultación inadecuada de la distribución aleatoria, no información de los retiros, pequeño tamaño muestral y la falta de un análisis con intención de tratar.

**El estudio Quebec Prospective Randomized Controlled Trial** [172]. Los resultados de este ECA son favorables a una reducción de la mortalidad en el grupo de estudio, aunque éste ha sido ampliamente criticado por su baja participación (el 23% de pacientes asignados al grupo de estudio), por la incorrecta aleatorización y por la ausencia de un análisis por intención de tratar.

**El ensayo Norrokoping** [173] comenzó en 1987, con pacientes de Suecia de 50 a 69 años. Informó un total de 292 diagnósticos de cáncer de próstata en el grupo control, y 85 en el grupo de cribado, reveló que la tasa de diagnóstico de cáncer de próstata en el grupo de cribado fue un 47% mayor en comparación con el grupo control. El cribado del cáncer de próstata no parece tener un efecto significativo en la mortalidad después de 20 años de seguimiento. Distintos autores [174], refieren que la incidencia de cáncer fue mayor en el grupo de cribado, probablemente debido a la detección de un mayor número de tumores indolentes que no reducen la supervivencia específica o la supervivencia global.

### 2.3.8. Limitaciones

Falta de rigor en general en los pocos ensayos controlados aleatorios. Gran parte de los estudios cuentan con deficiencias metodológicas que alteran la calidad de la evidencia de la mortalidad por cualquier causa y por causas específicas.

Ningún estudio evaluó el efecto del cribado de cáncer de próstata en la calidad de vida, mortalidad por todas las causas o la relación coste-efectividad.

La mayoría de los sesgos potenciales identificados en los ensayos individuales, como la falta de asignación en el ocultamiento o la intención de análisis.

No hay pruebas suficientes para analizar el impacto del cribado en poblaciones del alto riesgo.

### 2.3.9. Conclusiones

Un metanálisis de los datos extraídos de estos estudios, revela la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por cáncer de próstata entre los hombres asignados al azar para el control [168]. Se encontró un incremento del 46% en relación con los diagnósticos del cáncer de próstata en el brazo de detección en comparación con ninguna detección, con un aumento en pacientes diagnosticados en estadio 1. Hubo un impacto significativo en la detección en el diagnóstico de la fase II, III y IV del cáncer de próstata. Estos hallazgos sugieren que la detección conduce a un aumento en el diagnóstico de cáncer de próstata en etapa temprana que no parece traducirse en un beneficio de la supervivencia global y supervivencia específica del cáncer de próstata.

Las tasas de mortalidad probablemente sean multifactoriales y se relacionan en parte con la historia natural y prolongada de la enfermedad, sobre todo en estadios tempranos. Preocupa el sobrediagnóstico del cáncer de próstata, así como la detección de cáncer que no afecta negativamente a la supervivencia; se encontraron tasas de sobrediagnóstico del 29% y 56% respectivamente. Otros estudios [175] en curso, incluido un ensayo clínico<sup>3</sup>, intentan aportar el beneficio del cribado así como el efecto del tratamiento en pacientes con resultados positivos. *The prostate testing for cancer and treatment* (ProtecT), ensayo llevado a cabo en Reino Unido no se esperan resultados hasta finales del año 2013-2015, respectivamente. Es un ensayo aleatorio asignado aproximadamente 460.000 hombres de edad de 50-69 años; el cribado está basado en la determinación del PSA y realización de biopsia si el PSA es mayor o igual a 3 ng/ml seguido con una asignación al azar de los pacientes diagnosticados de cáncer a prostatectomía radical, radioterapia o vigilancia expectante. No obstante, los datos favorables que aporta un estudio escandinavo [176] pueden aportar luz en el diagnóstico precoz. Sus autores hallan un beneficio en los pacientes sometidos a prostatectomía radical, encuentran una reducción en la mortalidad y en la aparición de metástasis. Todos los autores coinciden en que, a falta de datos concluyentes, se debe informar debidamente a los pacientes acerca de las incertidumbres existentes, de forma individual, informar al paciente de complicaciones del tratamiento y diagnóstico.

<sup>3</sup> <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN20141297>

El objetivo más importante hoy por hoy es encontrar la manera de discriminar entre tumores indolentes y los de alto riesgo, para aplicar tratamientos menos agresivos en tumores indolentes.

A falta de resultados definitivos de ECA, se realizaron estudios de casos y controles para identificar la efectividad del cribado del cáncer de próstata [177,178,179,180]. Los resultados son contradictorios sobre el beneficio y el efecto protector del cribado con tacto rectal y PSA.

Debido a la falta de datos concluyentes, muchas organizaciones como el *American College of Physicians* [181], el *U.S Preventive Services Task Force* [182], el *Canadian Task Force*, el *National Cancer Institute of Canada* y la mayoría de las autoridades Sanitarias Europeas [183], no recomiendan en la actualidad los programas de cribado en el cáncer de próstata.

La *American Urological Association* [184] y la *American Cancer Society* [185], que recomendaban el cribado de rutina, actualmente ya no lo hacen, pero aconsejan que a los varones mayores de 50 años y con una expectativa de vida superior a los 10 años se les ofrezca dicha posibilidad.

El *National Health Service* de Inglaterra y Gales en el año 2000 introdujo el programa *Prostate Cancer Management Risk*, diseñado con la finalidad de que toda persona que considere hacerse un PSA tenga la información suficiente para poder tomar una decisión adecuada.

#### *Recomendaciones de la American Cancer Society (ACS) [186]*

1992: Cribado del cáncer de próstata en los varones mayores de 50 años.

1997: PSA y tacto rectal anualmente a todos los hombres a partir de los 50 años con una expectativa de vida superior a 10 años.

2001: Incluye inicio a los 45 años en hombres de alto riesgo procedentes de África subsahariana y con un familiar de primer grado con diagnóstico de cáncer de próstata. Con múltiples antecedentes familiares, diagnóstico precoz a los 40 años.

Aconseja informar a todos los sujetos antes de su realización sobre los beneficios y las limitaciones de los tests utilizados para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata.

En España se ha desestimado el cribado poblacional basados en los resultados obtenidos por Martin y cols. [187], sí proponen el cribado oportunístico [188] y en pacientes con sintomatología miccional.

Muchos autores valoran la necesidad de un Consentimiento Informado antes de la determinación del PSA; proponen suministrar la paciente antes de la determinación del PSA la información impresa sobre puntos que se detallan a continuación.

#### *Información a suministrar a los pacientes antes de la determinación de PSA:*

- Historia natural e impacto de los factores de riesgo, como la edad, raza, historia familiar y el estilo de vida.
- Riesgo de tener cáncer de próstata y riesgo de mortalidad por la enfermedad en función de la edad del sujeto.
- Riesgo de tener un PSA anormal y procedimiento de biopsia y sus riesgos
- Riesgo de biopsia positiva después del PSA.

- Tratamientos potenciales en función de edad y estadio tumoral, así como la probabilidad de sobrediagnóstico (enfermedad que no produciría síntomas ni modificará la expectativa de vida).
- Eficacia del tratamiento en caso de cáncer de próstata y efectos secundarios (incontinencia urinaria, disfunción eréctil,..)
- Tratamiento de las complicaciones.

Recomendaciones del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) para el cáncer de próstata:

No hay evidencia científica suficiente para recomendar el cribado sistemático del cáncer de próstata en las personas asintomáticas.

Los pacientes que soliciten el cribado deben de ser informados correctamente acerca de los beneficios y los riesgos del cribado y el tratamiento.

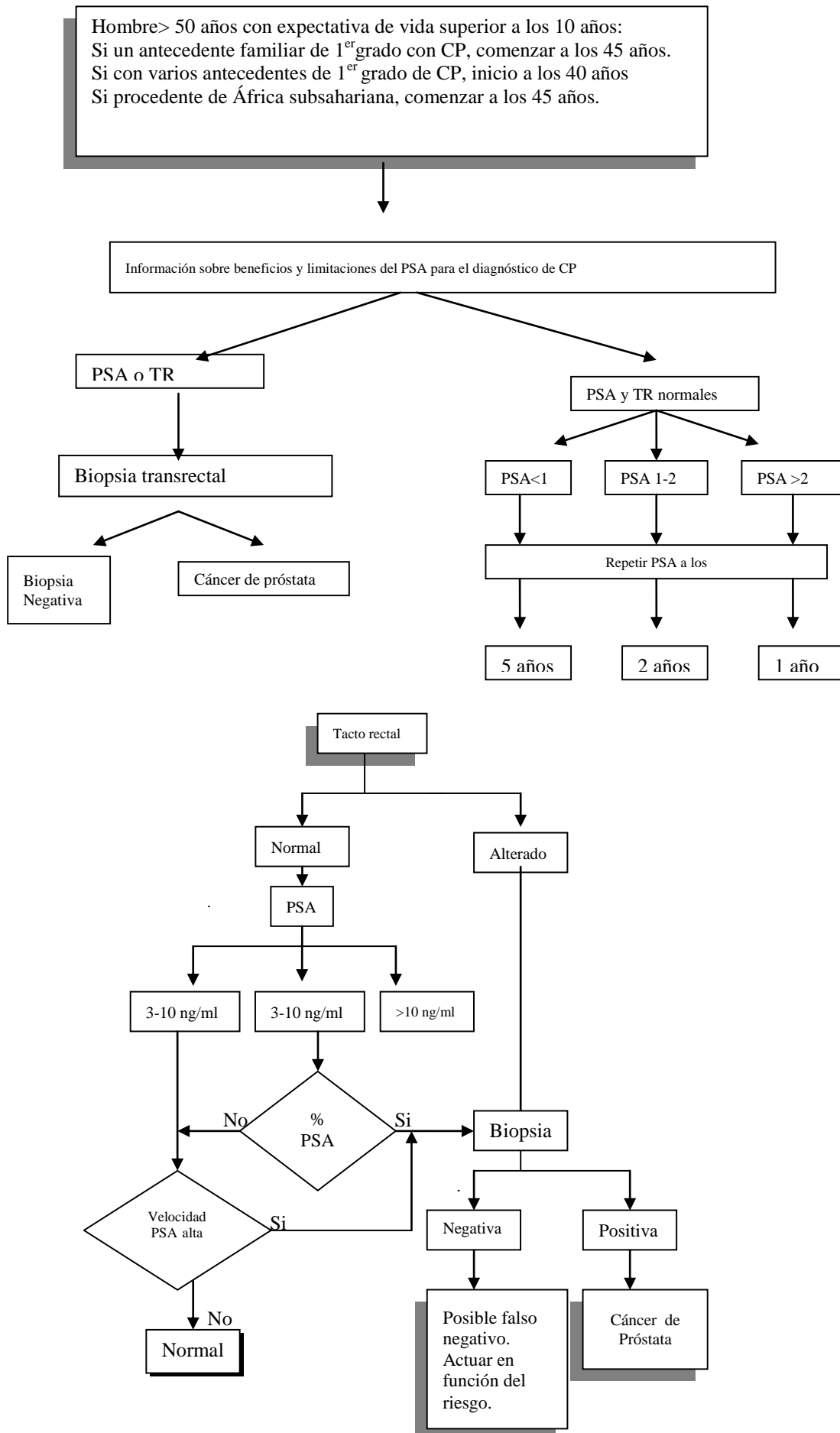
Por tanto, en ausencia de sintomatología, podría realizarse la detección precoz a los varones de 50 años que lo demanden, o aquellos de 50 años con factores de riesgo:

- Existencia de dos o más familiares de primer grado con CP.
- Raza negra.
- Resultados anteriores dudosos en las pruebas de detección precoz

### ***ALGORITMO DIAGNÓSTICO***

Con los resultados obtenidos del tacto rectal y niveles de PSA se encontraron las siguientes situaciones diagnósticas:





La colaboración conjunta en este nivel entre Atención Primaria y el especialista es fundamental para establecer criterios comunes y completar el planteamiento diagnóstico, terapéutico y de seguimiento, de una forma razonada y coordinada [189,190,191].

## **2.4. Ecografía prostática convencional**

Nos da información aproximada del tamaño prostático, por su baja sensibilidad se complementa con la biopsia prostática.

### **2.4.1. Ecografía prostática transrectal (con urosonografía C.A.D. en Color)**

Se introdujo con el objetivo de identificar lesiones sospechosas, normalmente de carácter hipoecóico. Sin embargo, diferentes estudios concluyen que hasta un 70% de los tumores prostáticos no se muestran con un patrón ecográfico hipoecóico, identificándose lesiones isoecóicas e hipercóicas respecto al parénquima adyacente sano [192].

Muy sensible pero poco específica. Puede detectar el cáncer prostático gracias a la determinación del *Prostate Specific Antigen Density Index* (PSADI). Constituye la vía de abordaje común para la realización de la biopsia sistemática prostática a pesar de que algunos grupos utilizan también el abordaje transperineal.

Demuestra patología prostática benigna, la probabilidad de cáncer, grado de hipertrofia, peso y volumen prostático, tamaño del tumor, grado de extensión vecina, residuo postmiccional, patología de las vesículas seminales, y eventualmente, tumores rectales y vesicales, por lo cual es el medio de diagnóstico ideal para comenzar el estudio, y como es seguro e indoloro, se puede practicar sin restricciones.

#### INDICACIONES PARA LA UTILIZACIÓN DE LA ECOGRAFÍA TRANSRECTAL EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

- Evaluación de los pacientes con próstata indurada o con elevación del PSA.
- Biopsia ecodirigida de la próstata.
- Estadificación local de los pacientes con cáncer de próstata.
- Monitorización de la respuesta al tratamiento.
- Evaluación de la morfología del ápex prostático.
- Detección de cáncer residual después de tratamiento con Radioterapia.
- Detección de cáncer residual en los pacientes con cáncer de próstata en estadio T1a.
- Detección de recidiva pélvica después de cirugía radical de próstata o vejiga.
- Aplicación de radioterapia intersticial prostática.
- Aplicación de crioterapia transperineal prostática.
- Aplicación transrectal de ultrasonidos de alta frecuencia en la próstata.

Actualmente las imágenes obtenidas mediante ecografía transrectal de la próstata no tienen la suficiente sensibilidad y especificidad en el cáncer de próstata para su utilización de forma aislada. En el diagnóstico del cáncer de próstata el papel de la ecografía transrectal se limita, sobre todo, a la localización de las zonas que se quieren biopsiar. En el estudio de extensión tumoral el rendimiento es inferior al demostrado por la asociación de otros parámetros, como PSA, tacto rectal y *score* de Gleason integrados en estudios multivariantes o nomogramas.

#### 2.4.2. Biopsia prostática

(Con aguja fina, pre-operatoria, postoperatoria):

Constituye el único procedimiento disponible para confirmar el diagnóstico de cáncer de próstata, mediante ecografía o dígito-dirigida según el tacto rectal sea normal o patológico.

La determinación de las cifras de PSA [193], junto con las diferentes isoformas debe formar parte integral de diferentes algoritmos de decisión en cuanto a la realización de la biopsia prostática con objetivo de aumentar la tasa de detección de cánceres en fases incipientes sin aumentar con ello el número de biopsias innecesarias.

En nuestro medio el punto de corte consensuadamente establecido para indicar la biopsia prostática es  $> 4$  ng/ml. Uno de los parámetros más estudiados con el fin de aumentar la especificidad ha sido el ajuste del valor del PSA total en función del volumen global de la glándula prostática, densidad de PSA (DPSA) [194,195].

La probabilidad de detectar un cáncer en la biopsia va a depender de tres factores:

- El patrón o localización de las biopsias.
- El volumen prostático global.
- Del número de biopsias obtenidas.

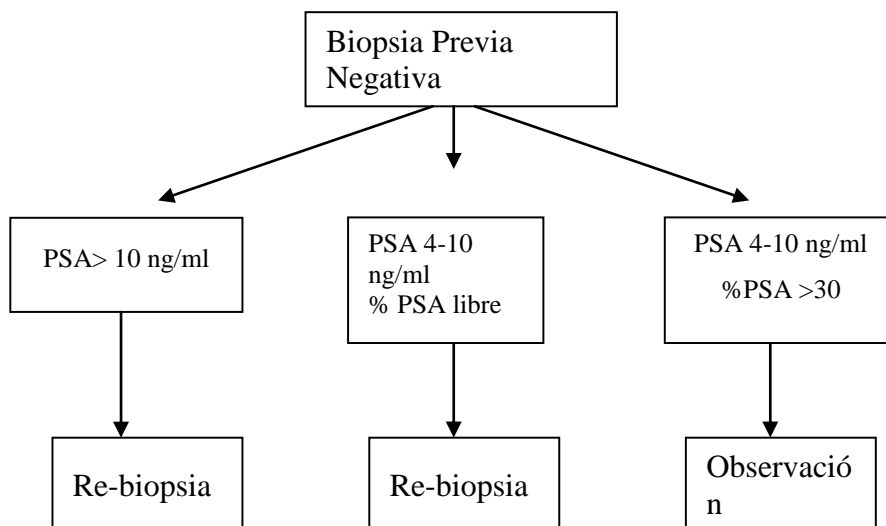
Para establecer el diagnóstico definitivo a través de 6-10 muestras de las áreas apical, media y periférica, de los dos lados de la próstata, además de muestras de las áreas sospechosas por ecografía, para obtener una clasificación microscópica del tumor.

Los estudios publicados sugieren que los esquemas de biopsia extensos, tanto en las primeras biopsias como en las rebiopsias, aumentan la tasa de detección de cáncer en comparación con la biopsia por sextantes, siendo necesario incluir muestras procedentes de las porciones más laterales y apico-dorsales de la glándula donde el rendimiento diagnóstico es mayor. La zona transicional no debería ser un área objetivo en la primera tanda de biopsias por la constante baja tasa de detección  $\leq 2\%$  [196].

Prácticamente todos los estudios han demostrado una mayor detección de cáncer al aumentar el número de muestras en comparación con la técnica sextante estándar [197]. Actualmente se recomienda la toma de al menos 10 cilindros o el uso de los nomogramas de Viena como técnica rutinaria; las variaciones se deben realizar teniendo en cuenta la edad, los niveles de PSA y el volumen prostático. Si la primera tanda de biopsias es negativa, se puede recomendar repetir la biopsia. Se ha informado de una tasa de detección de alrededor del 10-35% en segundas biopsias tras una primera biopsia negativa [198]. En los casos en los que haya neoplasia intraepitelial prostática de alto grado (PIN alto grado o HGPIN) o proliferación atípica de pequeño acino (ASAP),

aproximadamente el 30-50% de las próstatas presentan un cáncer concomitante y una nueva biopsia debe ser indicada. Las biopsias transrectales ecoguiadas dirigidas lateralmente, de un calibre de 18G, se han convertido en el estándar en la obtención de material para el examen anatomopatológico.

Algoritmo de decisión según PSA total y porcentaje de PSA libre para la rebiopsia



### *Morbilidad de la biopsia de próstata*

Las complicaciones menores asociadas son relativamente frecuentes y se estima que aproximadamente un 70% de los pacientes sometidos a una biopsia prostática experimentan al menos un episodio menor [199].

#### COMPLICACIONES MENORES ASOCIADAS

Hemorragia rectal (2,3%)  
 Hematuria macroscópica (14-22,6%) con una duración superior a las 48 horas.  
 Hemospermia (36-50%)  
 Dolor local

La presentación de complicaciones mayores, como la sepsis grave por inoculación de gérmenes procedentes del recto, es muy infrecuente (1%) debido a la utilización de pautas de profilaxis antibióticas frente a gérmenes gram negativos previas a la realización de la biopsia, principalmente las fluoquinolonas.

La biopsia prostática guiada por ecografía tiene una sensibilidad aceptable en el diagnóstico del cáncer de próstata pero la especificidad es baja; solamente la técnica Doppler-Contraste mejora significativamente la rentabilidad de la biopsia aunque

mantiene la misma sensibilidad. Nuevos modos de ecografía específica para contraste son en la actualidad objeto de investigación.

### 2.4.3. Pruebas complementarias

*Fosfatasa ácida prostática (FAP):* Se eleva sobre todo en CP extracapsular y muy poco en los anaplásicos. Útil para control evolutivo. Falsos positivos en anemias hemolíticas, masaje prostático y exploraciones rectales repetidas.

*Fosfatasa alcalina (fracción ósea):* Aumenta si aparecen metástasis óseas. Es la prueba más sensible para determinar el pronóstico de los pacientes diagnosticados de CP. Sensibilidad similar a la gammagrafía ósea para detectar metástasis óseas.

*LDH:* Aumenta en el fluido prostático incluso en carcinomas localizados, pero es inespecífica.

*Función hepática:* Alteración secundaria a fármacos o por extensión al hígado.

*Hemograma:* Alteración del hemograma y fórmula leucocitaria secundaria a propagación tumoral a la médula ósea o a tratamiento con radioisótopos o quimioterápicos (generalmente transitoria).

*Sedimento de orina:* Hematuria micro a macroscópica.

*Biopsia de vesículas seminales y tejidos periprostáticos:* Por vía transrectal y ecodirigida. Útil para determinar la extensión a vesículas y tejidos periprostáticos, incluido el cuello vesical, cuando el Índice de Gleason es  $> 7$ , existe enfermedad en ambos lóbulos de próstata y/o el PSA  $> 10$  ng/ml.

*Biopsia de ganglios linfáticos:* Diseminación linfática frecuente y temprana en este cáncer a través de los ganglios pélvicos, obturador, ilíacos internos, ilíacos comunes y paraórticos. En general, su invasión, indica la inutilidad del tratamiento quirúrgico y radioterápico con intención curativa, abocando al paciente a hormonoterapia o tratamiento paliativo.

*TAC y RNM* Valoración de la extensión a órganos internos (sobre todo hígado) e identificación de ganglios linfáticos pélvicos para biopsiar. Valorando relación coste-eficacia, no tiene utilidad en pacientes con PSA  $< 20$  ng/ml.

*Gammagrafía ósea* Técnica muy sensible para detectar metástasis ósea, indicada ante signos de enfermedad agresiva (PSA e IG altos y tumor grande). Son las metástasis más frecuentes, de modo que el 85% de los pacientes que mueren por CP las presentan. Falsos positivos ante procesos metabólicos óseos hiperactivos (inflamaciones, osteoartritis, Paget, cicatrización de fracturas).

*Linfografía:* Poco útil porque no se rellenan los ganglios.

## **2.5. Estadificación y clasificación histopatológica**

La etapificación del paciente se realizará mediante la clasificación TNM del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC) siendo el más usado en la actualidad para valorar la propagación del cáncer, con fines pronósticos y terapéuticos. Se debe considerar principalmente y en combinación:

- Resultados del tacto rectal.
- Resultados del PSA.
- Linfadenectomía pélvica en casos seleccionados.
- Gammagrafía ósea en casos seleccionados.
- RNM o TAC en casos seleccionados.

### **2.5.1. Definiciones TNM**

**T.-** Extensión [200] del tumor primario: En la etapa clínica (TR+biopsia con aguja+ecografía) ayuda a decisiones terapéuticas aunque subestima la extensión. En la patológica (postquirúrgica para el examen de la glándula, vesículas seminales ganglios linfáticos) proporciona información para el pronóstico de supervivencia.

**TX:** El tumor primario no puede ser evaluado.

**T0:** No hay evidencia de tumor primario.

**T1:** Tumor clínicamente no aparente, no palpable ni visible mediante imágenes.

T1a. Descubrimiento histológico incidental del tumor en 5% o menos del tejido resecado.

T1b: Descubrimiento histológico incidental del tumor en más del 5% del tejido resecado.

T1c: Tumor identificado por biopsia de aguja fina (p.ej. a causa de PSA elevado).

**T2:** Tumor confinado dentro de la próstata\*

T2a: El tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos.

T2b: El tumor compete más de la mitad de un lóbulo pero no ambos.

T2c: El tumor afecta a ambos lóbulos.

**T3:** El tumor se extiende a través de la cápsula prostática\*\*

T3a: Extensión extracapsular (unilateral o bilateral).

T3b: El tumor invade a la(s) vesícula (s) seminal(es).

**T4:** El tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales: el cuello de la vejiga, el esfínter externo, el recto, los músculos elevadores y/o la pared de la pelvis.

\*Nota: Si el tumor se encuentra en uno o ambos lóbulos mediante biopsia con aguja, pero no es palpable o confiablemente visible por imágenes es clasificado como T1c.

\*\*Nota: Invasión al ápice prostático o a la cápsula prostática (pero no más allá) no está clasificada como T3, pero si como T2.

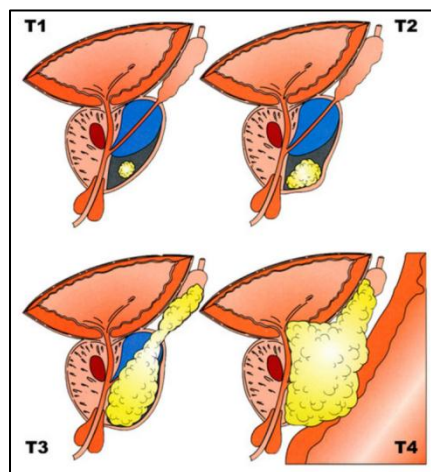


Figura 21. Extensión tumoral. Tomada de <http://www.urotecno.es/patologia-prostatica.htm>

### 2.5.2. Ganglios linfáticos regionales (N)

Los ganglios linfáticos regionales son los ganglios de la pelvis misma, que esencialmente son los ganglios pélvicos debajo de la bifurcación de las arterias ilíacas comunes. Incluyen los siguientes grupos (la lateralidad no afecta la clasificación N): pélvico (NOS), hipogástrico, obturador, ilíaco (NOS, interno y externo), periprostático y sacro (lateral, presacral, promontorio (Gerota), o NOS). Los ganglios linfáticos distantes están fuera de los confines de la pelvis verdadera y su complicación constituye metástasis distante. Ellos pueden visualizarse con imágenes usando la linfografía e incluyen: ganglios aórticos (paraórticos, periaórticos, lumbares), ilíaco común, inguinal, inguinal superficial (femoral), supraclavicular, cervical, escaleno y retroperitoneal (NOS).

**NX:** Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse.

**N0:** No existe metástasis ganglionar linfática regional.

**N1:** Metástasis en ganglio linfático regional o ganglios.

Abreviación: NOS, no especificado en alguna otra forma.

### **Metástasis distante\*\*\* (M)**

**MX:** Metástasis distante no puede ser evaluada.

**M0:** No hay metástasis distante.



**M1:** Metástasis distante.

**M1a:** Ganglio(s) linfático(s) no regional(es).

**M1b:** Hueso(s).

**M1c:** Otro(s) sitio(s).

\*\*\*Nota: Cuando más de un lugar de metástasis está presente se une la categoría mayor, (pM1c).

### 2.5.3. Grado histopatológico

El sistema de gradación propuesto por Gleason et al [201] está reconocido internacionalmente; se basa en la realización de un examen, por parte de un anatomopatólogo, de tejido prostático obtenido por biopsia. El resultado es un índice de anormalidad media del tejido, que puede adoptar valores entre 2-10.

La clasificación, según Gleason, es la siguiente:

**GX:** No se puede evaluar el grado de diferenciación.

**G1:** Bien diferenciado (anaplasia débil): Gleason 2-4.

**G2:** Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada): Gleason 5-6

**G3-4:** Pobrementemente diferenciado/indiferenciado (marcada anaplasia): Gleason 7-10.

El grado más alto (IG global= 8-10) es el más indiferenciado y el que tiene peor pronóstico, y el grado bajo (IG = 2-4) el más diferenciado y de mejor pronóstico.

**Etapas.** Pretende determinar el sitio y localización de la enfermedad. Hay varios sistemas que describen las etapas del cáncer. Los diferentes sistemas pueden utilizar letras del alfabeto, números romanos u ordinales, o cualquier combinación de ellos. (Tabla XIII).

- Etapa I (A): El cáncer no se detecta en la exploración rectal y no suele causar síntomas. Se encuentra sólo en la próstata y se encuentra de forma ocasional al realizar cirugía, por ejemplo HBP, Se encuentran células tumorales en una o varias áreas de la próstata.
- Etapa II (B): Las células cancerosas se encuentran sólo en la próstata, los niveles de PSA suelen estar elevados, el tumor se puede detectar por tacto rectal o biopsia.
- Etapa III (C): Hay extensión extracapsular del tumor, pudiendo invadir las vesículas seminales.
- Etapa IV (D): Se ha diseminado por metástasis a otros órganos o tejidos; afecta a ganglios linfáticos, hueso, hígado y pulmones.

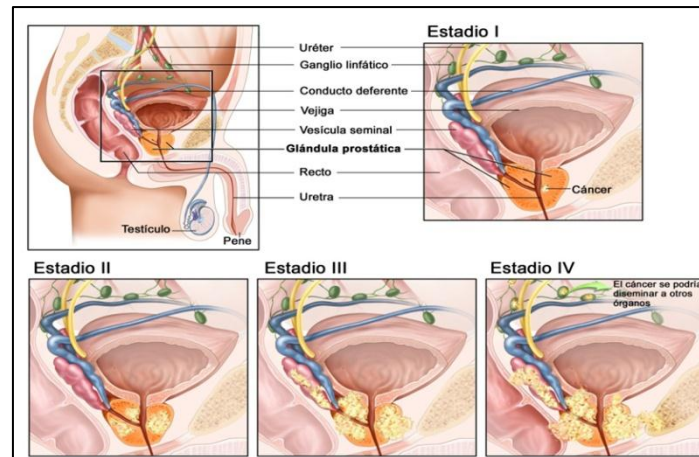


Figura 22 Estadificación tumoral. © 2005 Teresa Winslow. Tomada de <http://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=9012>

## 2.6. Tratamiento y seguimiento

La selección del tratamiento dependerá del tipo de cáncer y extensión. Las opciones de tratamiento deben ser discutidas con el paciente debidamente informado de los beneficios y riesgos potenciales de cada modalidad.

En la decisión sobre el tratamiento adecuado se deben considerar los factores del paciente (expectativa de vida, comorbilidades, condición general de salud, actividad sexual, etc.) y del tumor (estadio clínico, grado de diferenciación de Gleason y PSA).

Para ello se dispone de tablas de sobrevida comparativa del cáncer de próstata vs Otras patologías, las tablas predictoras del estadio patológico (Partin) y los deseos del paciente son fundamentales.

### 2.6.1. Tablas de Partin. Índice de supervivencia-extensión

Representan un protocolo para determinar la extensión del CP, lo que servirá para definir el índice de supervivencia del enfermo. Se basa en un estudio estadístico realizado sobre 4.133 pacientes que no habían recibido radioterapia ni tratamiento hormonal alguno y mediante el que los autores hallaron una correlación estadística entre el grado del cáncer, su etapa y el valor del PSA.

La idea subyacente es proporcionar la probabilidad de que el cáncer se encuentre:

1. Confinado a la próstata.
2. Invasión capsular.
3. Invasión de vesículas seminales.
4. Metástasis en ganglios linfáticos.

Para cada una de estas posibilidades existe una tabla con los índices de supervivencia correspondientes a cada caso, obtenidos a partir de los tres valores principales indicadores del tumor: la clasificación TNM, el grado de Gleason y el valor PSA. La Tabla XIV ilustra una parte de una de las mismas.

Tabla XIII. Clasificación de etapas del American Joint Committee of Cancer (AJCC)

<b>Etapas I</b>	T1a, N0,M0,G1
<b>Etapas II</b>	T1a,N0,M0,G1,3-4 T1b, N0, M0, Cualquier G. T1c, N0, M0, Cualquier G. T1, N0, M0, Cualquier G. T2, N0, M0, Cualquier G.
<b>Etapas III</b>	T3,N0,M0,Cualquier G.
<b>Etapas IV</b>	T4,N0,M0,Cualquier G.
Cualquier T,N1M0,Cualquier G.	
Cualquier T,Cualquier N,M1,Cualquier G	

### 2.6.2. Tratamiento del cáncer de próstata localizado (T1-2 NX-0 M0).

El tratamiento estándar para el cáncer de próstata localizado se reduce actualmente a tres modalidades:

- Vigilancia activa.
- Prostatectomía radical.
- Radioterapia externa o intersticial.

#### *Vigilancia activa*

Los terminos “tratamiento diferido” o “watchful waiting” (esperar y vigilar) se usan para describir una estrategia de tratamiento donde se pospone hasta que éste sea preciso, hasta que aparezcan o se acentúen los síntomas. Está indicado en pacientes que comprendan adecuadamente el problema, con tumores de bajo volumen, bien diferenciados (Gleason 2-5), PSA menor de 10 ng/ml y expectativa de vida menor de 10 años. Los varones con una esperanza de vida >15 años podrían ser candidatos si están afectados menos de tres cilindros con <50% de afectación en cada uno de los cilindros.

**Tabla XIV. Probabilidades de padecer CP confinado en la próstata cuando los valores del PSA están comprendidos entre 0 y 4**

Gl.	T1a	T1b	T1c	T2a	T2b	T2c	T3a
2-4	90(84-95)	80(72-86)	89(86-92)	81(75-86)	72(65-79)	77(69-83)	
5	82(73-90)	66(57-73)	81(76-84)	68(63-72)	57(52-62)	62(55-69)	40(26-53)
6	78(66-88)	61(52-69)	78(74-81)	64(59-68)	52(46-57)	57(51-64)	35(22-48)
7		43(34-53)	63(55-68)	47(41-52)	34(29-39)	38(32-45)	19(11-29)
8-10		31(20-43)	52(41-62)	36(27-45)	24(17-32)	27(18-36)	

El seguimiento de los pacientes con vigilancia activa se hará de la siguiente manera:

- Determinaciones de PSA y tacto rectal cada tres meses durante los dos primeros años; después semestralmente.
- Biopsia prostática al año, a los 4 años y a los 7 años (con al menos 10 cilindros por biopsia).

Se considerará tratamiento radical cuando aparezca cualquiera de los siguientes datos:

- Velocidad de PSA > 1ng/ml/año.
- Mayor grado o mayor extensión del tumor en biopsias repetidas.
- Evidencia de enfermedad localmente avanzada en tacto rectal.

La vigilancia activa ha surgido como una alternativa terapéutica en hombres con CP y bajo riesgo de progresión de la enfermedad basándose en los datos iniciales de [202].

#### *Prostatectomía Radical (PR)*

Es el único tratamiento para el CP localizado que ha demostrado un beneficio en la supervivencia cáncer-específico comparado con el manejo conservador en un ensayo prospectivo y aleatorizado [203]. La PR con preservación de bandeletas representa la técnica de elección en todos los hombres con erecciones normales y enfermedad órgano-confinada, mejorando la calidad de vida sin comprometer los resultados oncológicos [204]. Indicada cuando la expectativa de vida es superior a los 10 años.

En la prostatectomía transuretral, se extrae parte del tejido prostático a través de la uretra, mediante citoscopio. Utilizado para aliviar la obstrucción, especialmente en pacientes ancianos o que no toleran la PR.

La necesidad de una linfadenectomía ampliada es, de momento, controvertida. Sin embargo, la probabilidad de afectación de los ganglios linfáticos es baja en los hombres con bajo riesgo (T1c, PSA <10 ng/ml, grado Gleason en la biopsia ≤6) con <50% de los cilindros positivos. En los varones de riesgo intermedio (T2a, PSA 10-20 ng/ml, grado Gleason de la biopsia =7) o alto (T2b, PSA > 20ng/ml, grado Gleason de la biopsia ≥8) debería realizarse siempre una linfadenectomía ampliada debido al riesgo relativamente alto.

### *Radioterapia*

Es la otra alternativa con potencial curativo que debe ser discutida con estos pacientes. Será el tratamiento de elección en pacientes que no cumplen condiciones para la observación y que no aceptan el tratamiento quirúrgico.

La radioterapia conformacional tridimensional (RTC-3D), es la indicada en el tratamiento estándar del carcinoma de próstata localizado, se basa en la capacidad de definir anatómicamente la zona a irradiar y calcular la distribución de dosis deseada en el volumen definido en tres dimensiones.

En pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado de bajo riesgo (T1-T2a, Gleason 6 y PSA<10 ng/ml.), la dosis de radioterapia externa debe ser de 72-74 Gy. [205]. No se recomienda irradiación de pelvis.

En pacientes con CP localizado de riesgo intermedio (T2b, Gleason 7, PSA entre 10 y 20 ng/ml) la dosis de radioterapia externa debe ser de 76-78 Gy.

En pacientes de alto riesgo (T2c, T3a o PSA>20 ng/ml o Gleason >7) usar dosis al menos de 78 Gy.

La radioterapia intersticial o braquiterapia consiste en la colocación del implante transperineal ambulatoriamente con raquianestesia, con excelentes resultados en el control local. Hay que administrar una dosis alta a nivel prostático, porque el adenocarcinoma de próstata es un tumor dosis-dependiente. Es la técnica con la que mayores dosis de irradiación se pueden administrar como tratamiento único o bien asociándolo a la irradiación externa.

No está indicada en pacientes con expectativa de vida inferior a 5 años, como con grandes defectos quirúrgicos a nivel prostático por RTU o adenomectomía, metástasis distantes o inaceptable riesgo quirúrgico.

En pacientes de bajo riesgo se utiliza el implante intersticial, con riesgo intermedio, se asocia al implante el tratamiento hormonal.

Hay dos tipos de implantes:

-Permanentes: el material radiactivo se introduce en el interior de la glándula para siempre, no se retira aunque la acción terapéutica se ejerza durante un período de tiempo determinado.

-Temporales: no se deposita material radiactivo en el interior de la glándula, solo se deposita la energía.

Efectos secundarios: dependen principalmente del tipo y dosis de radiación.

Pueden causar complicaciones rectales tardías (sangrado rectal), urinarias, impotencia e incontinencia, este tipo de efecto secundario generalmente desaparece.

Los efectos secundarios duraderos como resultado de la radioterapia interna no son comunes.

Otras opciones terapéuticas como la crioterapia primaria y los ultrasonidos focalizados de alta intensidad son técnicas experimentales en los pacientes con enfermedad organoconfinada, tamaño prostático  $\leq 40$  ml, PSA sérico  $< 20$  ng/ml, y un grado de Gleason en la biopsia  $< 7$ .

### Terapia hormonal

Su mecanismo de acción se basa en el hecho de que los andrógenos estimulan la síntesis de DNA y la proliferación celular y su supresión desencadena el fenómeno de apoptosis (muerte celular programada).

El fin de la terapia hormonal es inhibir el estímulo de crecimiento de los andrógenos sobre las células cancerosas. Los principales productores de testosterona son los testículos, la glándula suprarrenal segrega una cantidad pequeña de testosterona junto con otras hormonas masculinas.

La deprivación androgénica se puede conseguir mediante cuatro mecanismos diferentes [206] como son:

- La inhibición de la síntesis de andrógenos.
- El bloqueo periférico de los receptores androgénicos.
- La ablación de los órganos productores de andrógenos.
- La interacción con los mecanismos de regulación fisiológica de la producción androgénica.

A nivel práctico se traduce en dos posibilidades: la castración quirúrgica o el tratamiento con fármacos hormonales.

Tabla XV. Fármacos utilizados para la deprivación androgénica

1. Estrógenos: dietilestilbestrol
2. Análogos LH-RH.: Leuprorelina, goserelina, triptorelina, buserelina.
3. Antiandrógenos Esteroides: acetato de ciproterona, acetato de megestrol. No esteroides: flutamida, bicalutamida.
4. Inhibidores de la esteroidogénesis: ketoconazol y aminoglutetimida.

La castración quirúrgica bilateral es una práctica poco habitual, a pesar de conseguir mejorías sintomáticas en el 70-80% de los casos, debido a la nula aceptación psicológica por parte de los enfermos y el inconveniente de ser irreversible.

Los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) se han convertido junto al bloqueo androgénico combinado en el tratamiento estándar dentro de la terapia hormonal, ya que evitan las secuelas físicas y psicológicas asociadas a la orquiectomía y carecen de la cardiotoxicidad potencial asociada [207,208].

En cuanto a los efectos secundarios con frecuencia encontramos impotencia, sofocos, pérdida de deseo sexual. Los análogos LH-RH pueden hacer que los síntomas empeoren por un corto periodo de tiempo.

Los antiandrógenos pueden causar náuseas, diarrea o ginecomastia, en algún caso disnea.

El ketoconazol puede causar problemas hepáticos y la aminoglutetimida erupciones cutáneas.

En el paciente con cáncer de próstata clínicamente localizado de riesgo bajo o intermedio no está indicada la hormonoterapia neoadyuvante, ni adyuvante a la PR. Si está indicada la hormonoterapia neoadyuvante y concomitante a la radioterapia en CP localizado de bajo riesgo.

En el paciente con CP localizado de alto riesgo está indicada la hormonoterapia neoadyuvante y adyuvante a la PR o la radioterapia.

### **2.6.3. Tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado**

Estadios T3 N0 M0, T1-4 N1 M0.

Las opciones de tratamiento en estos pacientes deben adaptarse a cada caso en particular e incluyen:

- Observación.
- Deprivación androgénica
- Cirugía.
- Radioterapia sola o en combinación.

En pacientes con CP en estadio clínico localmente avanzado y con expectativa de vida superior a los 10 años se recomienda tratamiento con radioterapia externa conformada+braquiterapia. Con bajo riesgo de afectación ganglionar se puede considerar la prostatectomía radical. En un último análisis de la base de datos de un centro italiano de atención terciaria [209], los pacientes se mostraron una probabilidad de 6,8 veces mayor de no morir por cáncer en comparación con los pacientes con enfermedad órgano-confinada, los cuales presentaban enfermedad de alto grado sin afectación ganglionar (Gleason 8-10) y enfermedad confinada (pT2/pT3a) sometidos a PR.

Con expectativa de vida inferior a los 10 años, la observación u hormonoterapia pueden ser alternativas terapéuticas.

Se recomienda la neoadyuvancia y adyuvancia hormonal a los pacientes que se les indique tratamiento radioterápico, no recomendándola con la PR. Linfadenectomía en los casos que se indique cirugía radical.

### **2.6.4. Cáncer metastásico**

El tratamiento hormonal es la terapia de primera línea en estos pacientes y debe iniciarse de forma precoz (el 80% de los enfermos responde satisfactoriamente a la hormonoterapia. La duración media de respuesta es de 2,5 años, existe hasta un 10% de pacientes que alcanzan los 10 años).

Las opciones de tratamiento hormonal recomendadas incluyen:

- Castración quirúrgica.
- Agonistas LHRH.

La selección del tratamiento debe ser establecida en conjunto con el paciente considerando sus efectos adversos y aceptabilidad.

La hormonoterapia de segunda línea (en hormonoresistencia) y cuidados paliativos incluyen:

- Ketoconazol.
- Corticoides.
- Estrógenos.



### *Cáncer de próstata resistente a la castración*

Es muy probable que en un futuro próximo los nuevos fármacos cambien el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) metastásico. Un estudio [209] en fase 1-2 sugiere que el agonista del receptor MDV3100 es prometedor para el CPRC metastásico y progresivo. Entre otros nuevos fármacos que pueden mejorar el pronóstico de los pacientes están las vacunas, nuevos inhibidores de los andrógenos (abiraterona) y nuevos ciclostáticos (cabazitaxel).

#### **2.6.5. Cuidados paliativos**

Las opciones recomendadas incluyen:

- Radioterapia: como tratamiento del dolor óseo.
- Bifosfonatos: han demostrado utilidad en disminuir el dolor asociado a metástasis óseas.

#### **2.6.6. Seguimiento**

El seguimiento se debe realizar con el PSA.

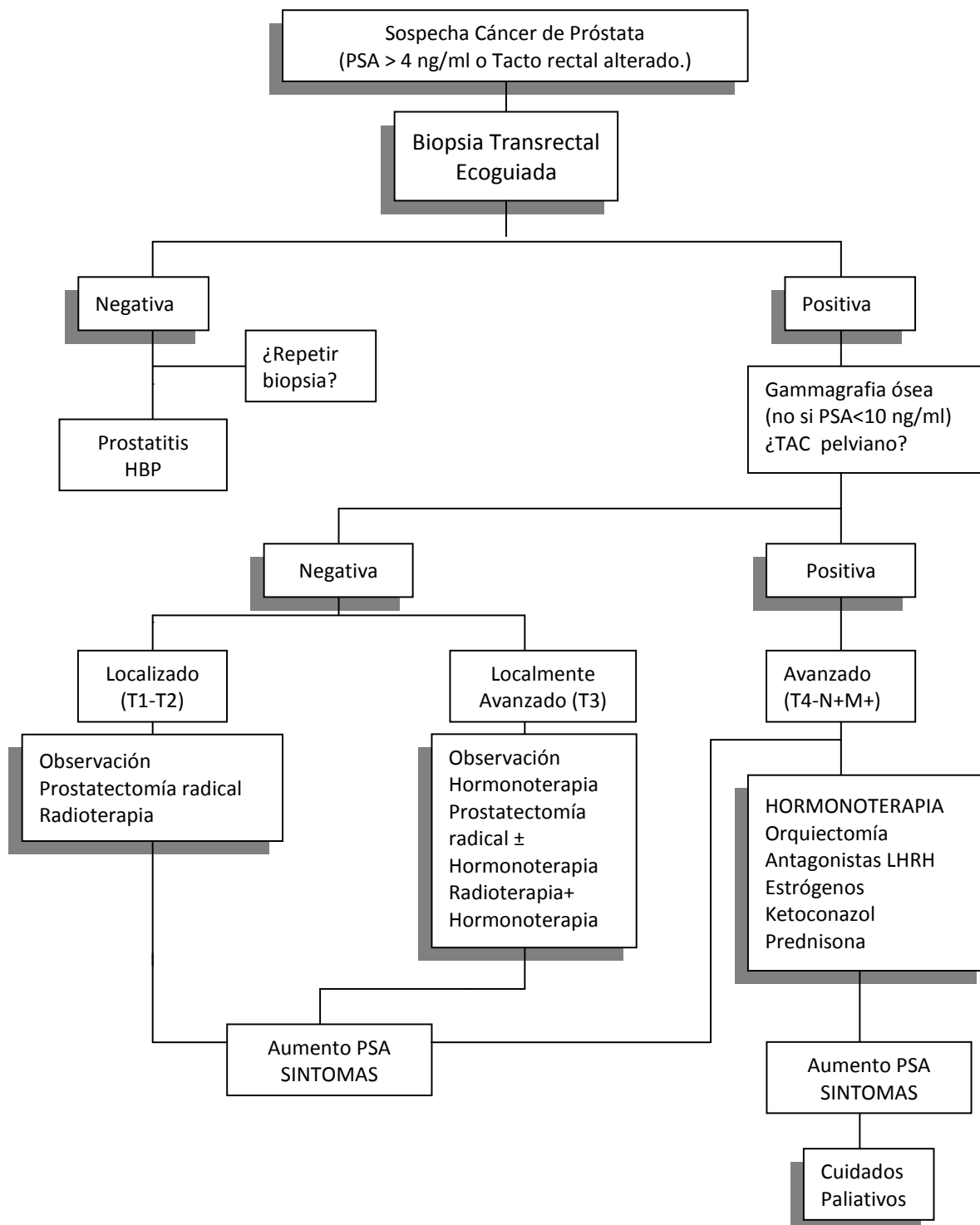
En enfermos sometidos a terapia curativa se debe realizar cada 3-6 meses durante los primeros 5 años y luego anual por más de 15 años.

No está justificado el uso de otros exámenes a menos que el PSA ascienda o aparezcan síntomas de recidiva.

En pacientes asintomáticos el tacto rectal y la ecografía transrectal son innecesarios para evaluar la recidiva local cuando el PSA es menor de 4 ng/ml. En ausencia de dolor la gammagrafía no es útil con PSA < 20 a 40 ng/ml.

No es seguro el PSA en pacientes con hormonoterapia incluso hasta 12 meses después de terminada ésta.

## ALGORITMO DE MANEJO DEL CÁNCER PROSTÁTICO



## II. OBJETIVOS

---

### Objetivo Principal:

1. Encontrar modelos predictivos que expresen relaciones entre los distintos factores asociados a cáncer de próstata (árboles de decisión, regresión lineal, regresión multinomial y correlaciones bivariadas).

### Objetivos Secundarios:

2. Recogida de datos epidemiológicos asociados.
3. Disponer de una base de datos con los resultados de los participantes en el estudio.
4. Descubrir relaciones entre los distintos factores de riesgo asociados a cáncer prostático.
5. Determinar el valor diagnóstico del tacto rectal, PSA y ecografía en la patología prostática.
6. Descubrir relaciones entre los distintos datos epidemiológicos asociados y las principales pruebas diagnósticas para la determinación de patología prostática en Atención Primaria.
7. Valoración de la calidad de vida de los pacientes con sintomatología prostática a estudio.

# III. METODOLOGÍA

---

## 3. Metodología

### 3.1. *Obtención de datos*

Estudio descriptivo de los datos recogidos a un total de 102 pacientes de las distintas consultas de Atención Primaria de la provincia de Albacete, durante un período de 3 años (2008-2011).

Estos pacientes cumplen los siguientes criterios de inclusión:

- pacientes con edad igual o superior a los 50 años,
- pacientes con o sin sintomatología prostática,
- pacientes que acepten su participación y que otorguen su consentimiento para participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- menores de 50 años,
- con esperanza de vida inferior a 10 años,
- pacientes con enfermedades graves o psiquiátricas.

La captación de pacientes ha sido realizada en las consultas de Atención Primaria, siendo informados con antelación los médicos de cada centro del proyecto en distintas sesiones clínicas, exponiéndose los objetivos del estudio, los distintos criterios de exclusión e inclusión, la libre participación de los pacientes que cumplan dichos criterios, con información objetiva y veraz sobre su participación en el estudio.

En diversas ocasiones se han realizado nuevas sesiones en los distintos centros, así como entrevista directa con los médicos interesados, puesto que debido a la importante carga asistencial de éstos a pesar del interés en el estudio, encontrábamos dificultades en la captación por falta de tiempo en las consultas, por lo que gran parte de los pacientes han sido incluidos a través de la base de datos del laboratorio del Complejo Hospitalario de Albacete, facilitándonos un listado semanal de los pacientes con PSA mayor o igual a 3 ng/ml. Una vez informado el paciente por su médico, el investigador principal se pone en contacto con el paciente telefónicamente concertando una cita en los centros de referencia donde se dispone de ecógrafos (Centro de Salud Zona 7 de Albacete y Centro de Salud Zona 8 de Albacete, este último portátil para su traslado a zonas rurales, ubicados respectivamente en la calle Virgen del Pilar S/N y calle Graduados S/N).

A los pacientes que cumplen los criterios de inclusión se les realiza de forma sistemática un tacto rectal y una determinación del PSA, utilizando en nuestro estudio un valor de corte de 3 ng/ml, con realización de ecografía vesico-prostática y remisión a la consulta de urología si cumplen criterios de derivación para la valoración de biopsia.

Se completa el estudio con una encuesta adaptada a los pacientes, donde se incluyen preguntas acerca de patología prostática incluida el cuestionario I-PPS-L (Baremo Internacional de Síntomas Prostáticos). El cuestionario engloba los siguientes bloques:

- Datos sociodemográficos
- Antecedentes médicos
- Cuestionario I-PPS-L (que incluye una pregunta sobre calidad de vida).

Ver cuestionario en Anexo I.

En el área de la Inteligencia Artificial existe una disciplina conocida como Clasificación Automática Supervisada, la cual se encarga del estudio y aplicación de algoritmos de aprendizaje capaces de predecir valores de una variable clase (Biopsia) a partir de otras variables predictivas (Edad, PSA,...). Una serie de algoritmos de clasificación se han sido aplicados a la base de datos de 102 pacientes y se estudió la capacidad de estos clasificadores de predecir, para cada paciente, el valor de la variable Biopsia.

**Tabla XVI. Variables Utilizadas para Predicción de Biopsia.**

Variable	Tipo	Rango Valores
Antecedentes	Catórica	{No, 2ºGrado, 1º Grado}
Edad	Ordinal	{ [50-59], [60-69], [70-79], [80-] }
Fumador	Catórica	{Si, No}
Bebedor	Ordinal	{Nada, Poco, Alto, Riesgo}
IMC	Núérica/Ordinal	R/{Bajo, Normopeso, Sobrepeso, Obesidad}
Síndrome Metabólico	Catórica	{No, Si}
Dieta Carnes	Ordinal	{Nada, 3-4Semana, Diario}
PSA	Núérica/Ordinal	R/{ [3-6], [6-10], [11-] }
IPSS	Núérica/Ordinal	R/{Leve, Moderado, Grave}
Tacto Rectal	Ordinal	{Normal, Aumentado, Nodularidad}
Volumen	Núérica/Ordinal	R/{ [-30], [30-39], [40-50], [51-] }
Hematuria	Ordinal	{Normal, Indicios, Microscopica, Macroscopica}
<b>Biopsia</b>	<b>Catórica</b>	<b>{No Realizada, Positiva, Negativa}</b>

### 3.2. Experimentación con microarrays

Se comparan varios clasificadores de caja blanca y negra a la hora de predecir el CP utilizando nuestra base de datos construida a partir de los pacientes captados, y otra construida a partir de microarrays que expresean valores de genes relacionados con el CP.

Para la comparación a realizar se utilizarán 8 clasificadores de diversos tipos:

- Probabilísticos: Naïve Bayes y BayesNet.
- Vectoriales: SVM.
- Redes Neuronales: *RBf Network*.
- Reglas: Tabla de Decisión (*DecisionTable*)
- Árboles: c4.5.

- Meta-Clasificadores: Bagging (clasificador interno REPTree) y Ensemble Selection (con el esquema de ensamblado con árboles c4.5).

La métrica a calcular en la evaluación es AUC para la clase positiva.

Así, tenemos 8 clasificadores y 2 bases de datos (la recogida en consultas de A.P. y explicada en la Tabla XVI y una base de datos de microarrays pública). Para cada par (clasificador, BBDD) se realizará una validación cruzada y aquí sólo se presenta la media. Así, para cada validación cruzada con un clasificador se obtiene un valor y, puesto que los experimentos se realizan con 8 clasificadores, se obtienen 8 valores (uno por cada clasificador) para cada base de datos, y se utiliza el test pareado de Wilcoxon para realizar una comparación estadística entre las bases de datos. Y lo mismo de nuevo para cada base de datos filtrados en un proceso de creación de datos sintéticos para la clase positiva. Finalmente se infieren las conclusiones pertinentes.

Para realizar estos tests se utilizará el paquete de libre distribución R.

### 3.3. Regresión

Cuando la variable clase a predecir es categórica, hablamos de Clasificación; por otro lado, si la variable clase es numérica, entonces la tarea realizada se denomina Regresión, y consiste en aprender una ecuación que relacione las variables independientes o predictivas con la variable dependiente o clase.

Si los datos a modelar distan de seguir una distribución lineal, entonces la asunción es demasiado fuerte y estos modelos no clasifican bien. Sin embargo, su poder expresivo los hace muy útiles cuando en efecto la asunción de linealidad se cumple. La bondad del modelo aprendido puede expresarse mediante la métrica  $R^2$ , que puede tomar valores entre 0 y 1, siendo mejor cuanto más se aproxima a 1.

Debido al poder expresivo que tienen estos modelos, también se han desarrollado los denominados modelos de *Regresión Logística Multinomial*, los cuales permiten construir expresiones de regresión que utilizan variables categóricas. A continuación se detallan los dos tipos de regresión.

- **Regresión Lineal Simple y Múltiple** [210]. Un modelo de regresión lineal es una expresión matemática que captura la relación entre la variable clase y una (simple) o varias (múltiple) variables predictivas.

$$c = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \varepsilon \quad \text{Regresión Lineal Simple}$$

$$c = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k + \varepsilon \quad \text{Regresión Lineal Múltiple}$$

Así, aprender un modelo significa ajustar los valores  $\beta$ .

- **Regresión Logística Multinomial** [211]: Los modelos de regresión logística calculan un conjunto de coeficientes  $\beta$  para cada posible valor de las variables descriptivas categóricas, dado cada posible valor de la etiqueta a predecir excepto para el valor de referencia. Así, la probabilidad de cada valor  $i$  menos del valor de referencia se calcula:

$$p(c_i) = \frac{\exp(Z_i)}{1 + \sum_{k=1}^{|C|-1} \exp(Z_k)}$$

$$Z_i = \beta_{i0} + \sum_{j=1}^n \beta_{ij} x_j$$

Siendo  $n$  el número de variables descriptivas.

Y para el valor de referencia:

$$p(\text{valor referencia}) = 1 - \sum_{i=1}^{|C|-1} p(c_i) = \frac{1}{1 + \sum_{k=1}^{|C|-1} \exp(Z_k)}$$

Así, dado un nuevo caso, se despejarían las ecuaciones para cada valor y se devolvería el que maximice las ecuaciones despejadas.

El estudio estadístico ha sido realizado con la versión de evaluación del software estadístico SPSS v 15.1; Microsoft Office 2007; con el software estadístico gratuito R; la versión de evaluación de la herramienta *Spotfire*, ya que es la única conocida que facilita el estudio de correlación entre variables categóricas y una numérica y otra categórica; y la herramienta de minería de datos gratuita Weka (árbol de decisión).



## IV. Resultados

### 4. Estudio descriptivo de los datos recogidos en los Centros de Salud de la provincia de Albacete

#### 4.1. Estadística descriptiva

El número total de pacientes incluidos en el estudio fue 102 (Tabla XVII), con edades comprendidas entre los 56-87 años, una media de edad de 68,54 y una mediana de 68. Las cifras de PSA oscilaron entre 3,16-91,31 con una media de 11,50 ng/ml. En cuanto al volumen prostático encontramos un mínimo de 17 cc y un máximo de 263 cc con una media de 68,32 y una mediana de 54 cc.

Tabla XVII. Valores máximos, mínimo, media y mediana de edad, volumen y PSA

n=102	Edad	PSA (ng/ml)	Volumen(cc)
Mínimo	56	3,16	17
Máximo	87	91,31	263
Media	68,54	11,50	68,32
Mediana	68	6,23	54

El 43,1% de los pacientes del estudio tenían un PSA con un rango comprendido entre 3-6 ng/ml, el 27,3% de ellos con un tacto rectal normal, el 65,9% con un tacto rectal aumentado (Tr2) y el 6,8% mostraba induración o nodularidad (Tr3). La media de volumen prostático fue de 49,2 cc, donde un 50% de las biopsias resultaron ser positivas para carcinoma prostático y un 50 % negativas para éste.

En el rango de PSA de 6-10 ng/ml encontramos a 42,2% de los pacientes respecto al total; el 22% de ellos con tacto rectal normal, el 68,3% con tacto rectal aumentado y un 9,8% con induración o nodularidad, con una media de volumen prostático de 68,9 cc. En este grupo de pacientes, que fueron derivados a nivel especializado, se obtuvieron el 45% de biopsias positivas y el 55% de biopsias negativas.

En el rango de PSA >10 hasta 20 ng/ml se encuentra un 10,8% de los pacientes: de ellos, el 9,1% presentaban un tacto rectal normal, el 72,7% aumentado y el 18,2% con induración o nodularidad; con una media de volumen prostático de 84,4 cc. El porcentaje de biopsias positivas en este grupo fue del 57,1% respecto al 42,9% negativa. El 5,9 % de los pacientes presentaban un PSA > de 20 ng/ml; de ellos, el tacto rectal era normal en el 17,2%, el 67,7% presentaban un aumento prostático y el 47,5% nodularidad o induración; con una media de volumen prostático de 47,5 cc. Este grupo presenta un 100% de biopsias positivas (Tabla XVIII).

En cuanto a la edad, en los rangos comprendidos entre 50-59 años de edad encontramos un total de 10 pacientes, con una media de PSA de 6,1ng/ml, de los cuales (Tabla XIX),

el 60% de ellos tenían síntomas leves y el 40% síntomas moderados, en este grupo resultó el 10% de biopsias positivas.

En las edades comprendidas entre 60-70 años, con un total de 48 pacientes, la media de PSA es de 10,1 ng/ml. El 47,9% tenían síntomas leves, el 43,8% síntomas moderados y el 8,3% síntomas graves. En este grupo el 29,2% tuvieron biopsias positivas.

Entre los > 70 hasta 80 años de edad, con un total de 36 pacientes, la media de PSA fue de 6,7 ng/ml, el 55,6 % tenían síntomas moderados y el 11% síntomas graves; con un resultado del 5,6 % de biopsias positivas.

En el grupo de >80 años, un total de 8 pacientes, la media de PSA fue de 14,04 ng/ml. El 100% presentaban síntomas moderados, con un 25% de biopsias positivas (Tabla XIX).

**Tabla XVIII. Valores de PSA, tacto rectal, volumen prostático y resultado de biopsia**

PSA (ng/ml)	nº pacientes %	Tr normal %	Tr 2 %	Tr3 %	Vol cc./media	Biopsia (+) %	Biopsia (-) %
[3-6]	43,1	27,3	65,9	6,8	49,2	50,0	50,0
(6-10]	40,2	22,0	68,3	9,8	68,9	45,0	55,0
(10-20]	10,8	9,1	72,7	18,2	84,4	57,1	42,9
>20	5,9	16,7	66,7	16,7	47,5	100,0	0,0

**Tabla XIX. Valores de edad por rango, media PSA, Síntomas I-PSS-L y resultado de biopsia positiva**

		IPSS-L			Dgno
Edad	PSA .media	S.Leves	S.moderados	S.Graves	C.P
[50-59]	6,1	60%	40%	0,0%	10%
(60-70]	10,1	47,9%	43,8%	8,3%	29,2%
(70-80]	6,7	33,3%	55,6%	11,1%	5,6%
>80	14,0	0,0%	100%	0,0%	25%

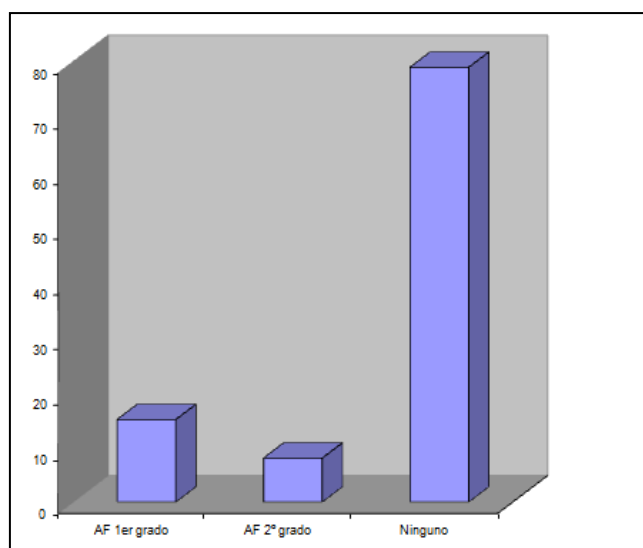


Figura 23. Número de pacientes con antecedentes Familiares de CP

En cuanto a las patologías principales de los pacientes a estudio, encontramos (Figura 24) que la mayoría presentaban patología cardiovascular (48%), le sigue en frecuencia la patología nefrourológica (26%; la mitad diagnosticados previamente por su médico de HBP), la patología neurológica (8%); con patología pulmonar (7%) y con digestiva (6%).

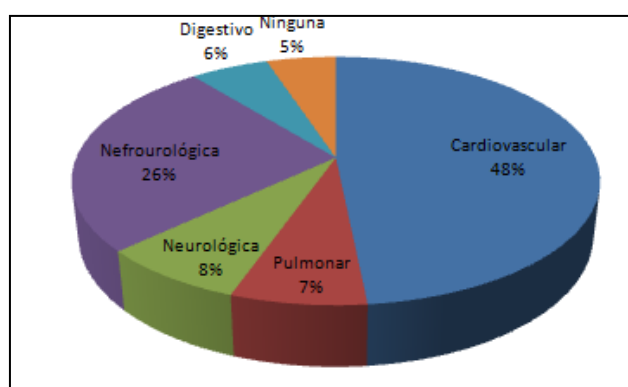


Figura 24. Frecuencias de principales patologías en los pacientes

Del total de pacientes a estudio, 64 no son fumadores, frente a 38 fumadores. 10 de ellos fumadores de entre 10-20 paquetes /año, 8 fumadores de más de 20 a 30 paquetes año, 12 de 1- 10 paquetes /año, y 8 mayor de 30 paquetes/ año (Figura 25).

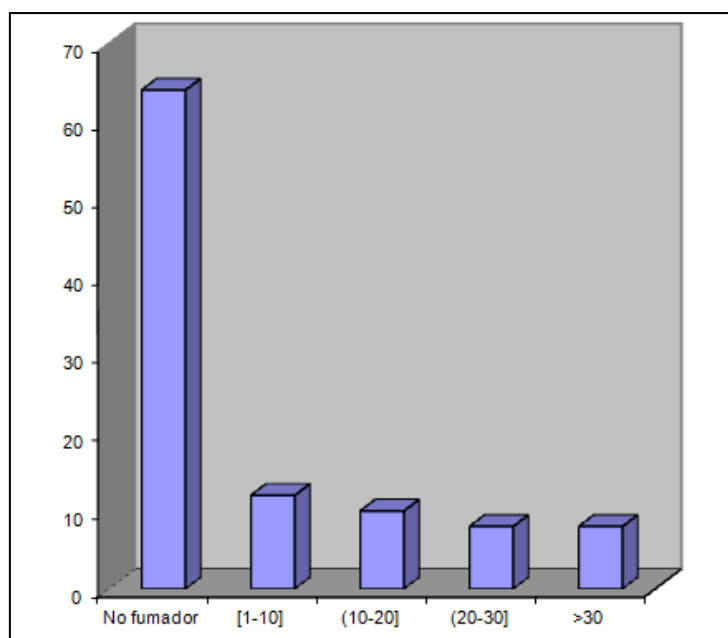


Figura 25 Número de paquetes/año en los pacientes a estudio

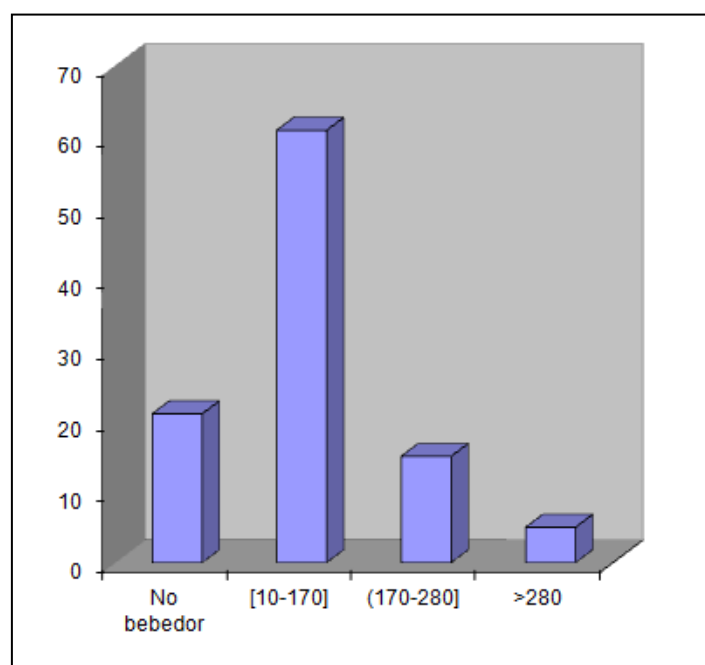


Figura 26. Número de gramos de alcohol consumidos por semana en los pacientes a estudio

De los 102 pacientes, 81 son consumidores de alcohol; 61 de ellos se encuentran en un rango de entre 10-170 gr/semana; 15, más de 170 a 280 gr/semana (consumo alto), y 5 con un consumo mayor de 280 gr/semana (consumidor de riesgo) (Figura 26).

En la Figura 27, se muestran los datos de Índice de Masa Corporal (IMC) de los 102 pacientes, donde 1 paciente se encuentra en bajo peso (menor de 18,5 kg/m<sup>2</sup>), 15 en normopeso (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>), 58 en presentan sobrepeso (25-30kg/m<sup>2</sup>) y 28 obesidad (>30 kg/m<sup>2</sup>).

En cuanto al factor dieta encontramos que 75 del total de los pacientes consumen 3-4 unidades de pesxado por semana (u/sem), 17 a diario y 10 no consumen; consumen

lácteos a diario 31 pacientes; 54, 3-4 u /sem y 17 nunca. Verduras, 73 pacientes consumen 3-4 u /sem, 14 no consumen y 15 a diario. Frutas, 40 del total de pacientes consumen 3-4 u/sem; 51 a diario y 10 nunca. El consumo de carnes se distribuye así: 64 del total consumen 3-4 veces/sem, 36 a diario y 2 nunca. (Figura 28).

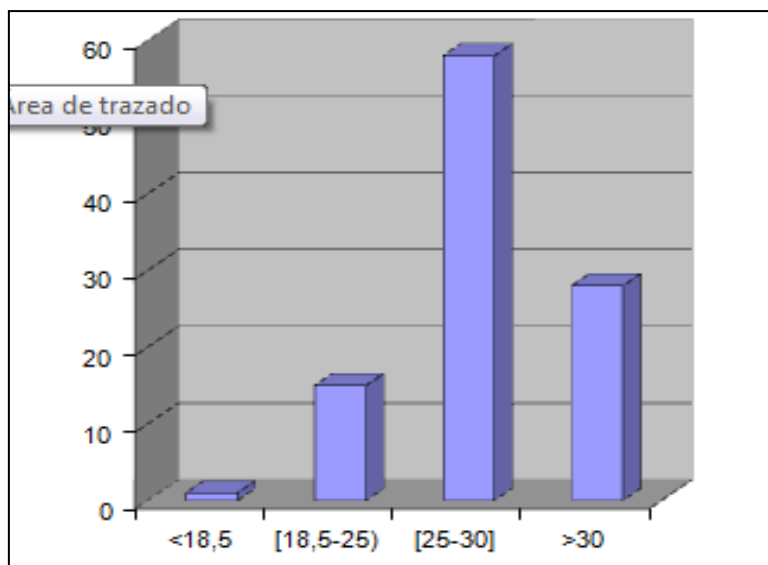


Figura 27. Índice de masa corporal de los pacientes incluidos en el estudio

Así, el 35,3% de pacientes consume carne a diario, el 62,7% 3-4 veces por semana, frente a un 16,7% que consume pescado a diario y un 73,5% que consume pescado 3-4 veces/sem.

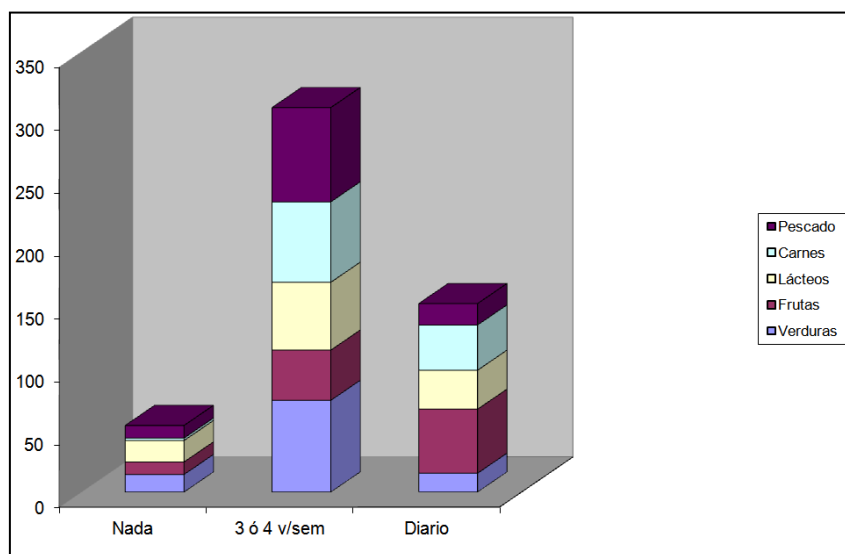


Figura 28. Dieta, consumo de carnes, pescados, lácteos, frutas y verduras (veces /semana)

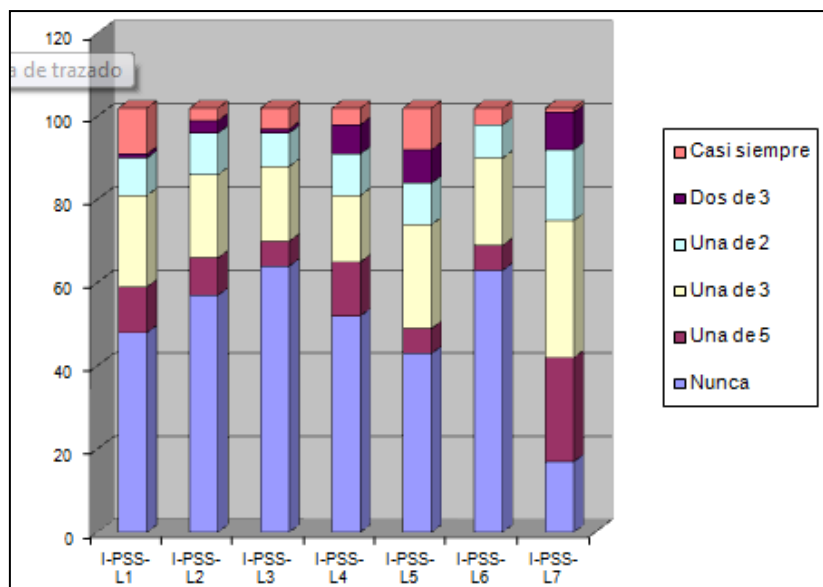


Figura 29. Cuestionario I-PSS-L distribuido por preguntas.

La Figura 29 expone los resultados del Cuestionario Internacional de Síntomas Prostáticos. En el eje x figura cada pregunta del cuestionario (ver Anexo I). Es decir I-PSS-L1 corresponde a la pregunta 1 del cuestionario: Durante el mes pasado. ¿Cuántas veces ha tenido la sensación, al terminar de orinar que no había vaciado la vejiga por completo? Así I-PSS-L2 corresponde a la pregunta: Durante el mes pasado. ¿Cuántas veces ha tenido que orinar más de una vez en menos de dos horas?, de esta forma sucesivamente. En el eje y, figura el número de pacientes que han contestado a cada pregunta, y cada sección de la columna determinada por un color corresponde a cada respuesta del cuestionario.

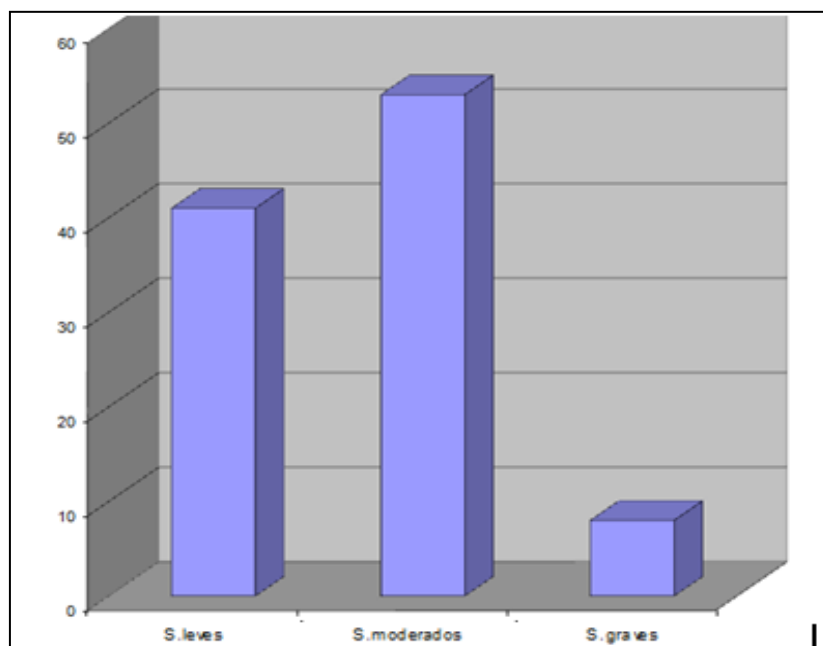


Figura 30. Cuestionario Internacional Síntomas Prostáticos

De la suma de cada respuesta del cuestionario I-PSS-L se obtiene una puntuación, cada respuesta se valora entre 0-5, por lo que el resultado del test tendrá un valor entre 0 y

35. Permite de esta forma clasificar los síntomas en leves (0-7), moderados (8-19) y graves (20-35). El resultado en nuestros pacientes a estudio viene reflejado en la Figura 30. Con un total de 53 pacientes con síntomas moderados, 41 leves y 8 graves.

La última pregunta del cuestionario hace referencia a la calidad de vida de los pacientes encuestados (Figura 31), el eje “y” representa el número de pacientes y el eje “x” las respuestas; donde 12 del total se sienten indiferentes, otros 18 insatisfechos, 44 contentos, 6 encantados, 23 satisfechos y 2 mal.

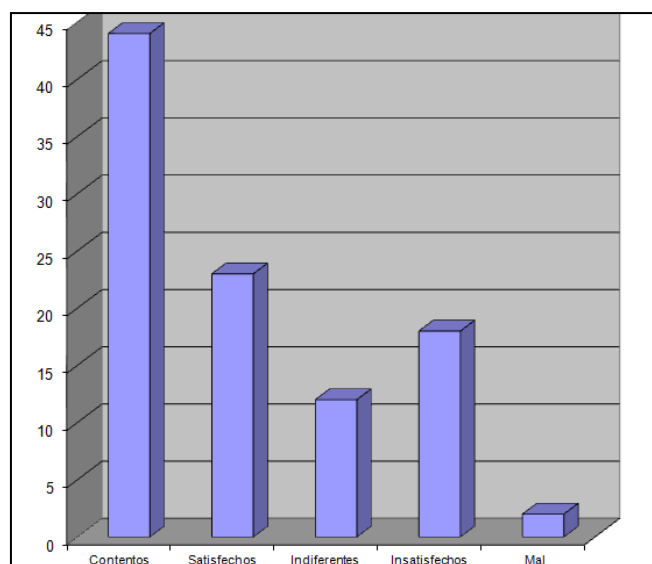


Figura 31. Calidad de Vida de los pacientes del estudio

De los 103 pacientes se realizó biopsia a 40, de los cuales fueron diagnosticados de cáncer prostático 21 (una quinta parte); 8 de ellos con antecedentes familiares de cáncer prostático de 1er grado, 1 con antecedentes familiares de 2º grado y 12 sin antecedentes. En cuanto al resto de factores epidemiológicos 9 eran fumadores, 18 consumidores de alcohol, 5 de ellos con un consumo alto (170-280 gr/sem.); 13 de ellos con sobrepeso (IMC 25-30 kg/m<sup>2</sup>) y 6 con obesidad (>30 kg/m<sup>2</sup>); 13 de ellos presentaban patología cardiovascular.

La media de PSA de estos pacientes fue de 17,85 ng/ml. Respecto al tacto rectal, en 5 de los 21 era normal; en 11 de ellos estaba aumentado; 5 de ellos presentaban induración /nodularidad. El volumen prostático medio fue de 47,82 cc.

Respecto al resultado del cuestionario IPSS.L, 10 pacientes presentaban síntomas leves 10 moderados y 1 graves. Los resultados en calidad de vida fueron los siguientes: 3 pacientes estaban encantados, 10 contentos, 2 satisfechos, 2 indiferentes y 4 insatisfechos.

## 4.2. Relaciones estadísticas de las principales variables

En la Tabla XX se detalla la proporción de pacientes con resultado de Biopsia= {Positiva, Negativa} y Diagnóstico= {Normal, HBP, Cáncer} para cada posible valor de las variables categóricas:



- PSA
- Volumen Prostático
- Tacto rectal
- IMC
- Dieta con consumo diario de carnes y
- Puntuación final del cuestionario IPSS,

Resaltando en negrita los resultados significativos estadísticamente (Prueba Z para proporciones,  $p\text{-value}<0,05$ ).

Tabla XX. Comparación de Proporciones (Prueba Z,  $p\text{-value}<0,05$ ) de pacientes según rangos de valores

		Biopsia		Diagnóstico		
		%Positiva	%Negativa	%Normal(a)	%HBP(b)	%Cáncer(c)
PSADisc	[3-6]	50,0	50,0	<b>22,5</b>	<b>70,0</b>	7,5
	[6-10]	42,1	57,9	11,4	68,6	20,0
	(10-20]	66,7	33,3	0,0	55,6	44,4
	>20	<b>100,0</b>	0,0	0,0	16,7	<b>83,3</b>
Vol.Disc	[-30]	<b>87,5</b>	12,5	<b>43,8(b)</b>	25,0	31,2
	[30-49]	71,4	28,6	14,3	50,0	35,7
	[40-50]	62,5	37,5	18,8	50,0	31,3
	[51-]	29,4	<b>70,6</b>	2,3	<b>88,6(a,c)</b>	9,1
AntFam	1grado	<b>88,9</b>	11,1	7,7	38,5	<b>53,9(a,b)</b>
	2grado	33,3	66,7	12,5	75,0	12,5
	Ninguno	45,8	54,2	15,9	68,1	15,9
IMC	[18-25]	42,9	57,1	7,7	69,2	23,1
	[25-30]	57,9	42,1	18,4	61,2	20,4
	>30	60,0	40,0	10,7	67,9	21,4
Dieta carnes	Nada	0,0	<b>100,0</b>	0,0	<b>100,0</b>	0,0
	3-4/sem	<b>64,3</b>	35,7	12,1	<b>58,6</b>	29,3
	Diario	28,6	71,4	20,0	73,3	6,7
Tacto rectal	Normal	62,5	37,5	30,0	50,0	20,0
	Aumentado	47,6	52,4	11,7	71,7	16,7
	Nodularidad	71,4	28,6	0,0	50,0	<b>50,0</b>
IPSS	[0-7] mod	70,6	29,4	10,2	67,3	22,4
	[8-19] leve	57,1	42,9	24,2	51,5	24,2
	>19 grave	0,0	<b>100,0</b>	0,0	<b>100,0</b>	0,0

En la Tabla XXI comparamos para las variables numéricas si su media es estadísticamente MENOR según el tipo de Diagnóstico (Test no pareado de Wilcoxon,  $p\text{-value}<0,05$ )

**Tabla XXI. Diferencias estadísticas (Wilcoxon, p-value<0,05) entre la media de variables según el tipo de diagnóstico**

	Diagnóstico		
	Normal(a)	HBP(b)	Cáncer(c)
<b>EDAD</b>	<b>64,46 (b)</b>	70,16	67,47
<b>PSA</b>	<b>5,13 (b,c)</b>	6,55	19,06
<b>IMC</b>	27,71	28,57	28,55
<b>IPSS</b>	<b>7,08 (b)</b>	11,59	9,00

Respecto al PSA en el rango [3-6] ng/ml no se encontró diferencias significativas para Biopsia; pero sí se encontró que el 22,5% y el 70%, de diagnósticos Normal y HBP, respectivamente, son estadísticamente mayores que el 7,5% de casos de Cáncer.

Para PSA > 20 ng/ml el 100% de las Biopsias son Positiva y respecto a la variable Diagnóstico el 83% son pacientes con HBP, no encontrándose diferencias significativas respecto a los demás rangos establecidos de PSA.

En rangos de Volumen menor de 30 cc se encuentra que el 87,5% de las biopsias son Positivas y en cuanto al Diagnóstico el 43,8% son Normal, dato estadísticamente significativo respecto a HBP.

Con volúmenes a partir de 51 cc en adelante el 70,6% resultan Biopsia Negativa y 88,6% con diagnóstico de HBP, resultado estadísticamente mayor respecto a Normal(a) y Cáncer (c). No se encontraron diferencias significativas respecto a los demás.

En ‘Antecedentes Familiares’ el 88,9% con antecedentes de Primer Grado resultan con Biopsia Positiva, y el 53,9% con Diagnóstico de Cáncer, siendo estos porcentajes mayores que Biopsia Negativa, y Diagnóstico Normal y HBP, respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticas significativas con el resto de tipos de antecedentes

Como se puede observar en la Tabla XX, no se encontraron diferencias significativas respecto a los distintos rangos de IMC.

Para Dieta con Carnes, el 100% de los No Consumidores tuvieron una Biopsia Negativa y un 100% con Diagnóstico de HBP.

El 64,3% con consumo de 3/4 veces por semana tuvieron una Biopsia Positiva y un 58,6% de HBP.

Para ‘Tacto Rectal’ se obtienen proporciones significativas para tactos con Nodularidad, donde se encuentra un 50% de Diagnósticos de Cáncer. No hay resultados significativos para el resto.

Para síntomas graves (IPSS >19), el 100% tiene Biopsia Negativa y el 100% Diagnóstico de HBP, no encontrando diferencias significativas para el resto.

Vemos que a menor edad el paciente tiende a un estado de normalidad, significativo estadísticamente respecto a HBP, pero no respecto a cáncer.

La media de PSA de pacientes diagnosticados como *Normal* es estadísticamente menor que el PSA medio en los pacientes diagnosticados como *HBP* y *Cáncer*.

A menos síntomas el paciente se clasifica como normal, dato significativo respecto a *HBP*. Y no se encuentran diferencias significativas para IMC.

Tener antecedentes familiares de Primer Grado se ha encontrado como una indicación muy fuerte de poder tener Biopsia Positiva (entiéndase, entre los pacientes que cumplieron criterios para realizar Biopsia + Tener Antecedentes de Primer Grado). Lo mismo ocurre para Diagnóstico de *Cáncer*.

Los pacientes con una dieta libre de carnes presentan un 100% de Biopsias *Negativa*; y el Tacto Rectal con Nodularidad queda relacionado con Diagnóstico de *Cáncer*.

Finalmente, también se encontró que las medias de Edad, PSA e IPSS son estadísticamente menores en pacientes con Diagnóstico *Normal* que en pacientes diagnosticados con HBP, y respecto a PSA también se ve diferencia con *Cáncer*.

Así, se destaca lo siguiente:

Se realizaron determinaciones previamente de PSA en las consultas a unos 300 pacientes. Determinaciones solicitadas en gran medida a petición del paciente, donde solicitaban una ‘revisión’ a su médico de cabecera. De éstos, 160 cumplían criterios para la inclusión del estudio, aceptando su participación en el estudio un total de 102. (A destacar que muchos pacientes consideraban que estaban bien solo con la determinación en sangre del PSA, en muchos casos también es aceptado por su médico sin realizar ni tacto rectal, ni preguntar por síntomas, ni sin valoración de volumen prostático).

## 5. Clasificación automática del cáncer de próstata

### 5.1. Resultados de Predicción de Biopsia

Se indican los resultados para un árbol de decisión (autoexplicativo) y los resultados para otros dos clasificadores de caja negra, ya que aunque no expliquen su conclusión, dan mejores resultados en Tasa de Aciertos (Figura 32).

#### 5.1.1. Árbol de decisión C4.5

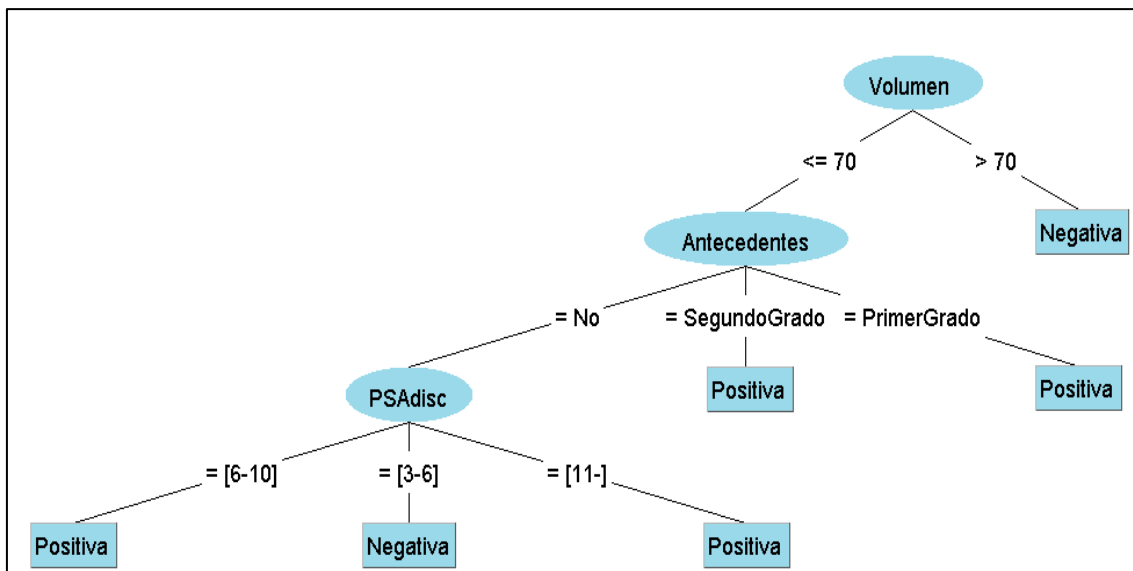


Figura 32 Árbol de Decisión para Biopsia

Tabla XXII. Tabla de Contingencia de Árbol de Decisión para Biopsia

	Valor Predicho		
		Positiva	Negativa
Valor Real	Positiva	15	7
	Negativa	9	9

#### 5.1.2. Clasificadores de caja negra

A continuación se muestran los resultados de clasificación a partir 2 algoritmos (Naive Bayes y SVM) que no indican el proceso de toma de decisión. Así, aunque no tiene valor desde el punto de vista médico, sí puede observarse cómo de certero podría ser un

Sistema Experto en el caso de ser utilizado como apoyo al diagnóstico sin explicación de la decisión

Tabla XXIII Tabla de Contingencia para Naive Bayes para Biopsia

	Valor Predicho		
		Positiva	Negativa
Valor Real	Positiva	16	6
	Negativa	6	12

Tabla XXIV Tabla de Contingencia para SVM con núcleo lineal para Biopsia

	Valor Predicho		
		Positiva	Negativa
Valor Real	Positiva	17	5
	Negativa	7	11

## 5.2. Regresión

A continuación se mostrarán los modelos calculados de regresión para predecir el estado de Biopsia y el Volumen en su versión discretizada. Para cada caso, se calculará un modelo con todas las variables.

### 5.2.1. Regresión de biopsia {Positiva, Negativa}

En este caso el estado *Positiva* es el estado de referencia, y en la Tabla XXVI se muestran los coeficientes para despejar las ecuaciones del modelo.

Como se muestra en la Tabla XXV, se obtiene una tasa de aciertos del 100%.

Tabla XXV. Tabla de Contingencia para Regresión Logística Multinomial de Biopsia con 2 estados

	Valor Predicho		
		Positiva	Negativa
Valor Real	Positiva	22	0
	Negativa	0	18

Tabla XXVI. Coeficientes de variables predictivas para Regresión de Biopsia (2 estados)

	Negativa
Intercept	86,093
[Antecedentes=No]	-38,608
[Antecedentes=PrimerGr]	-105,241
[Edad=[50-59]]	66,605
[Edad=[60-69]]	18,542
[Edad=[70-79]]	27,178
[Fumador=No]	33,316
[Bebedor=Alto]	-20,204
[Bebedor=Nada]	-19,079
[Bebedor=Poco]	-58,562
[IMCdiscreto=Normope s]	16,256
[IMCdiscreto=Obesidad ]	-13,122
[SindromeMetab=No]	5,692
[DietaCarnes=3- 4Seman]	31,931
[DietaCarnes=Diario]	87,447
[PSAdisc=[11-]]	-16,617
[PSAdisc=[3-6]]	,853
[IPSSdisc=Grave]	-61,239
[IPSSdisc=Leve]	-32,477
[TactoRectal=Aumentad ]	-62,375
[TactoRectal=Nodulari]	-28,138
[VolumenDisc=[-30]]	-83,084
[VolumenDisc=[30-39]]	-60,748
[VolumenDisc=[40-50]]	-71,205
[Hematuria=Indicios]	42,609
[Hematuria=Macroscop o]	65,877
[Hematuria=Microscop o]	-26,501
[FactRiesgo=0]	33,625
[FactRiesgo=1]	9,477
[FactRiesgo=2]	15,795
[FactRiesgo=3]	-2,412
[FactRiesgo=4]	98,701

### 5.2.2. Regresión de volumen {<30, [30-39], [40-50], >51}

Anteriormente se vio que el Volumen es una variable predictiva importante para Biopsia a la hora de crear un árbol de decisión. Así que se crea otro modelo de regresión para estudiar su relación con otras variables.

Los coeficientes obtenidos (no se muestran por claridad) construyen un modelo con un  $R^2$  de 0,7, y obtiene una tasa de aciertos del 73,3% para la predicción del Volumen (valor de referencia >51).

### 5.3. Relación de cada variable con Biopsia

A continuación mostramos 2 tipos de estudio sobre la relación de cada variable con la variable Biopsia.

Primero, se muestran 3 rankings basados en métricas de Entropía.

Segundo, se realizará un test para encontrar relación estadística entre cada variable y Biopsia.

#### 5.3.1. Ranking

Las 3 métricas a utilizar son:

- Ganancia de Información (IG).
- *Ratio* de Ganancia de Información (IGR).
- Incertidumbre Simétrica (SU).

##### -Ránking por IG:

0.170687 Volumen  
0.129507 IPSS  
0.103324 DietaCarnes  
0.094289 Bebedor  
0.075924 Edad  
0.069088 Antecedentes  
0.052533 Hematuria  
0.038121 TactoRectal  
0.034563 PSA  
0.009699 IMC  
0.003294 SíndromeMetab  
0.000913 Fumador

##### -Ránking por IGR:

0.117091 DietaCarnes  
0.090145 Volumen  
0.086971 IPSS  
0.065017 Bebedor  
0.059404 Antecedentes  
0.052335 Edad

0.038981 Hematuria  
0.027898 TactoRectal  
0.023559 PSAdisc  
0.00857 SíndromeMetab  
0.006932 IMC  
0.000928 Fumador

##### -Ránking por SU:

0.118276 Volumen  
0.110201 DietaCarnes  
0.104363 IPSS  
0.077191 Bebedor  
0.064095 Antecedentes  
0.062144 Edad  
0.044892 Hematuria  
0.032317 TactoRectal  
0.028102 PSA  
0.00811 IMC  
0.004784 SíndromeMetab  
0.000924 Fumador

### 5.3.2. Tests de correlación

Para comprobar estadísticamente lo visto en los rankings anteriores, realizamos tests de correlación entre variables (ANOVA para variables numéricas contra Biopsia y Chi-Cuadrado par variables categóricas contra Biopsia), utilizando un nivel de confianza del 95% (p-values menores que 0,05).

Tabla XXVII. Test ANOVA entre variables numéricas y Biopsia

Y (numerical)	X (categorical)	p-value ▲
Volumen	Biopsia	9,33E-003
PSA	Biopsia	9,26E-002
IPSS	Biopsia	1,73E-001
IMC	Biopsia	5,82E-001

Tabla XXVIII Test Chi-Cuadrado entre variables categóricas y Biopsia

Y (categorical)	X (categorical)	p-value ▲
VolumenDisc	Biopsia	3,13E-002
IPSSdisc	Biopsia	3,46E-002
DietaCarnes	Biopsia	7,19E-002
Antecedentes	Biopsia	1,65E-001
Bebedor	Biopsia	1,94E-001
Edad	Biopsia	3,27E-001
TactoRectal	Biopsia	3,55E-001
PSAdisc	Biopsia	3,90E-001
Hematuria	Biopsia	4,30E-001
SindromeMetab	Biopsia	6,73E-001
IMCdiscreto	Biopsia	7,64E-001
Fumador	Biopsia	8,22E-001

En la Figura 33 se muestra el valor de 2 variables categóricas (Volumen e IPSS, en los ejes X) contrastadas con Biopsia (Eje Y)



Figura 33 Biopsia vs Volumen (arriba) e IPSS (abajo)





## 6. Creación de datos sintéticos en base de datos médica y microarrays

### 6.1. Experimento 1: Predicción de cáncer de próstata con microarray de ADN.

Tabla XXIX. AUC de 8 clasificadores para el microarray Prostate\_Cancer, con y sin datos sintéticos añadidos

	NB	BayesNet	SVM	RBF Network	Decision Table	C4.5	Bagging	Ensemble Selection	Media
Microarray	0,58	0,74	0,8	0,65	0,83	0,79	0,89	0,83	<b>0,76</b>
Microarray + Casos sintéticos	0,57	0,72	0,8	0,66	0,81	0,77	0,92	0,82	<b>0,76</b>

### 6.2. Experimento 2: Predicción de cáncer de próstata con bases de datos de pruebas médicas

Tabla XXX. AUC de 8 clasificadores para la base de datos de pruebas médicas, con y sin balancear

	NB	BayesNet	SVM (lineal)	RBF Network	Decision Table	C4.5	Bagging	Ensemble Selection	Media
Pruebas Médicas	0,72	0,65	0,7	0,68	0,53	0,29	0,69	0,71	<b>0,63</b>
Pruebas Médicas (balanceada)	0,79	0,72	0,7	0,76	0,61	0,45	0,73	0,85	<b>0,71</b>

## 7. Variable Diagnóstico

### 7.1. Relaciones estadísticas

#### 7.1.1. Relación del índice PSA L/T con Diagnóstico

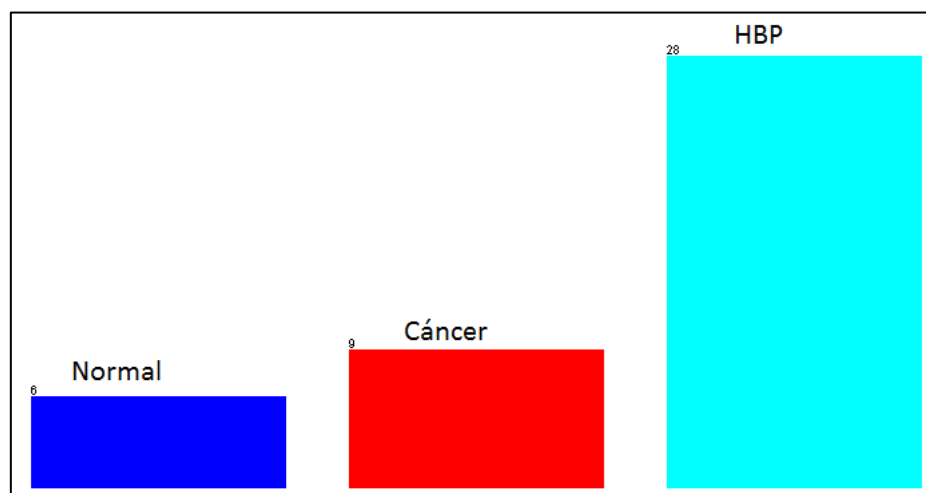


Figura 34 Histograma de la variable Diagnóstico tras descartar valores perdidos y poco frecuentes

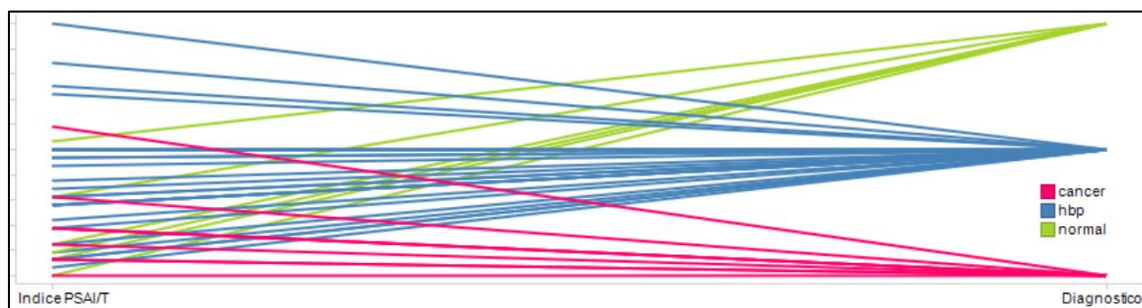


Figura 35 Diagnóstico según PSA L/T

### 7.1.2. Relación de Fumador, Bebedor, IMC, Síndrome metabólico, Actividad física, Actividad sexual, Origen, Dieta de carnes, Volumen, PSA e IPSS con el Diagnóstico

Tabla XXXI. Test Anova de numéricas con Diagnóstico.

Y (numerical)	X (categorical)	p-value ▲
PSA	Diagnostico	4,84E-005
Volumen	Diagnostico	1,62E-003
IPSS	Diagnostico	6,89E-002
IMC	Diagnostico	5,46E-001
FactRiesgo	Diagnostico	6,13E-001

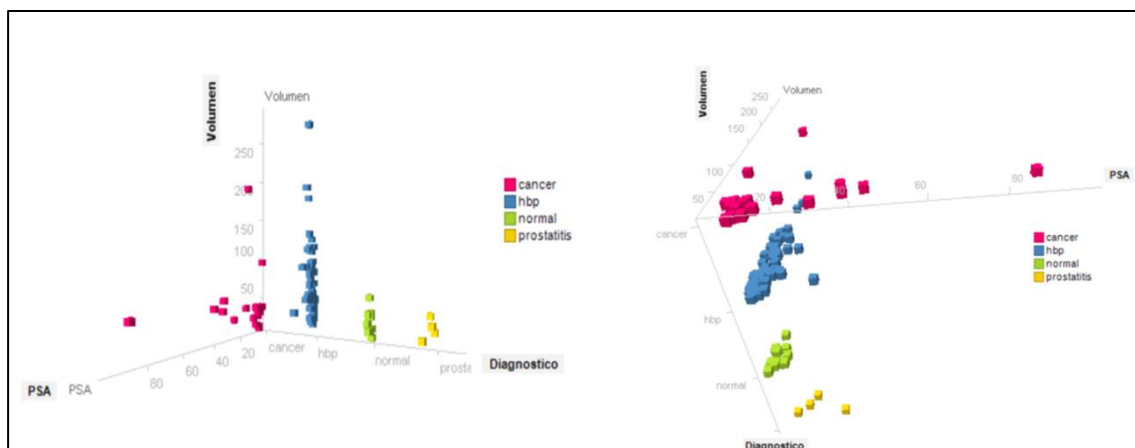


Figura 36 Volumen y PSA con Diagnóstico

Tabla XXXII. Correlación variables discretas con Diagnóstico

Y (categorical)	X (categorical)	p-value ▲
VolumenDisc	Diagnostico	7,11E-006
PSAdisc	Diagnostico	1,32E-003
Edad	Diagnostico	6,46E-002
TactoRectal	Diagnostico	1,56E-001
Origen	Diagnostico	2,13E-001
DietaCarnes	Diagnostico	2,17E-001
IPSSdisc	Diagnostico	2,40E-001
ActFisica	Diagnostico	4,14E-001
Bebedor	Diagnostico	4,60E-001
Fumador	Diagnostico	5,61E-001

## 7.2. Predicción con variables significativas

### 7.2.1. Regresión Logística Multinomial

A continuación, utilizando las variables con las que se ha encontrado relación estadística, se realizará una regresión logística multinomial, ya que no puede hacerse numérica pues la variable a modelar (Diagnóstico) es discreta; y además se utilizarán las

versiones discretizadas de PSA y Volumen, pues se encontró relación más fuerte así que con su versión numérica.

Tabla XXXIII. Regresión Logística con PSA y Volumen para predicción de Diagnóstico

Valor de variable	cancer	hbp
Intersección	,484	3,333
[PSAdisc=[11-]]	19,394	17,337
[PSAdisc=[3-6]]	-1,427	,400
[PSAdisc=[6-10]]	0	0
[VolumenDisc=[-30]]	-,424	-4,237
[VolumenDisc=[30-39]]	,719	-2,316
[VolumenDisc=[40-50]]	-,252	-2,747
[VolumenDisc=[51-]]	0	0

Tabla XXXIV. Tabla de Contingencia para Regresión Logística con Volumen y PSA

	Valor Predicho			
		Normal	Cáncer	HBP
Valor Real	Normal	6	2	5
	Cáncer	0	12	7
	HBP	4	4	50
Porcentaje Goblal				75,6%

### 7.2.2. Árbol de clasificación

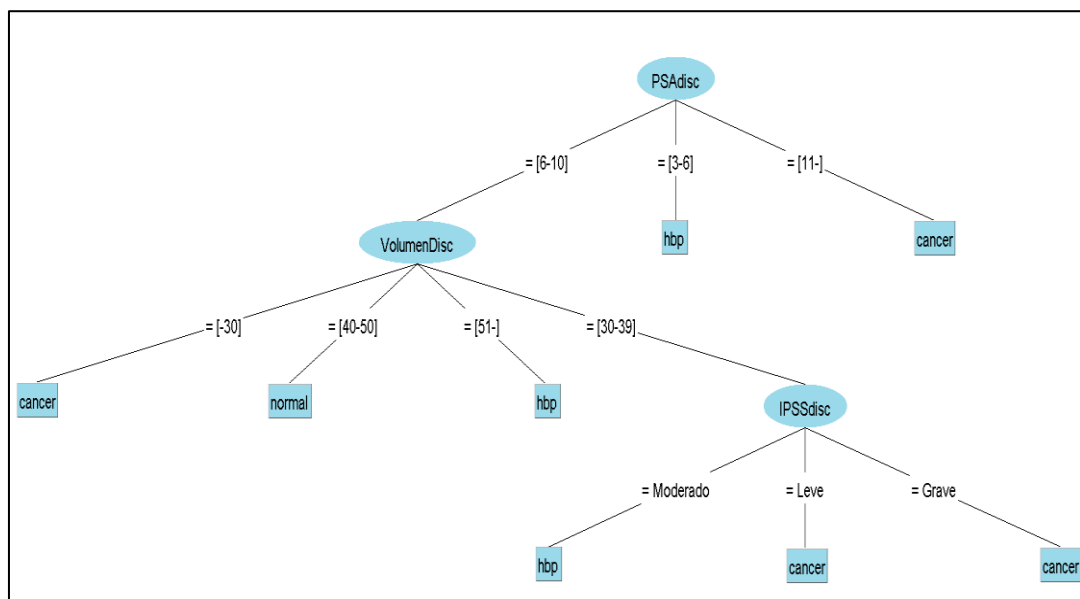


Figura 37. Árbol de Decisión para Diagnóstico

Tabla XXXV. Tabla de Contingencia para árbol de decisión al clasificar Diagnóstico

	Valor Predicho			
		Normal	Cáncer	HBP
Valor Real	Normal	5	2	6
	Cáncer	2	13	4
	HBP	5	10	43
Porcentaje Goblal				67,8%

### 7.3. Otras correlaciones

Para las variables no estudiadas en este capítulo, mostramos la Tabla XXXVI de correlación con Diagnóstico con las numéricas (test ANOVA) y la Tabla XXXVII para las discretas (test chi-cuadrado).

Tabla XXXVI. Test Anova de correlación de otras variables numéricas con Diagnóstico

Y (numerical)	X (categorical)	p-value ▲
IMC	Diagnostico	5,46E-001
FactRiesgo	Diagnostico	6,13E-001

Tabla XXXVII. Test Chi-cuadrado de correlación de otras variables categóricas con Diagnóstico

Y (categorical)	X (categorical)	p-value ▲
Antecedentes	Diagnostico	7,37E-002
SindromeMetab	Diagnostico	3,65E-001
Indice PSA/T	Diagnostico	5,58E-001
Hematuria	Diagnostico	5,92E-001

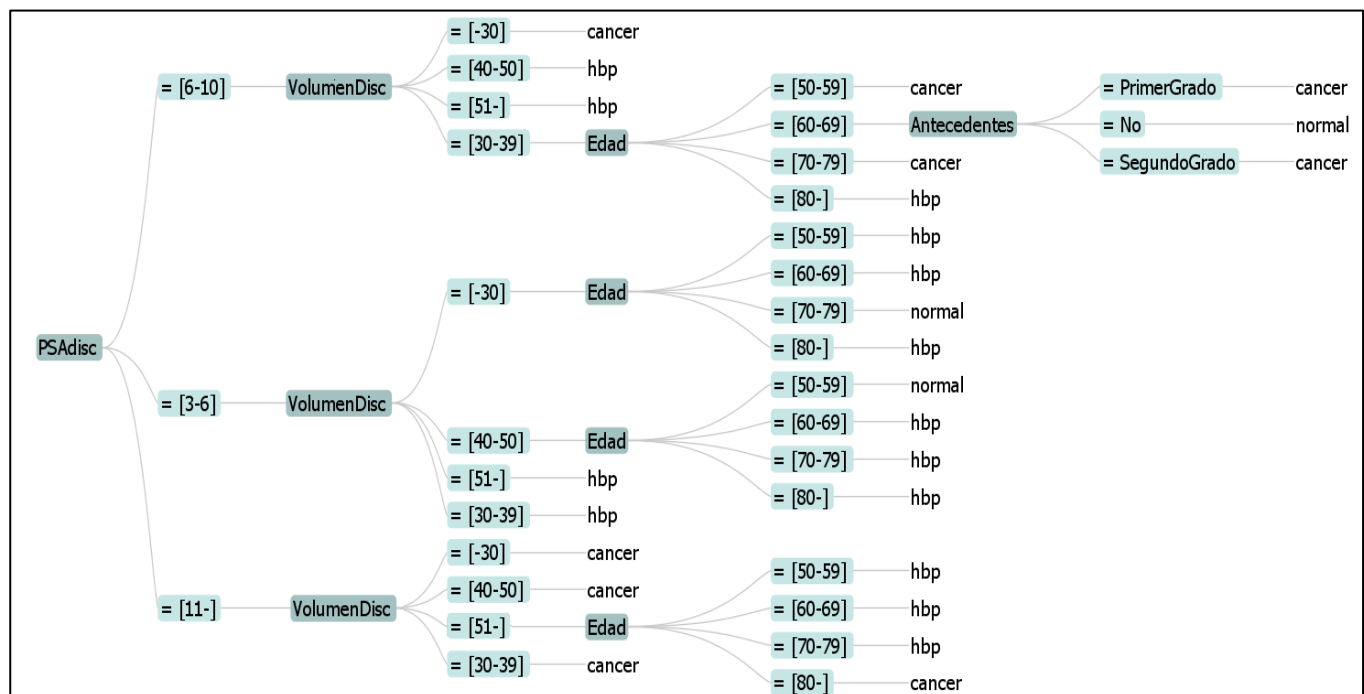
Tabla XXXVIII. Test Anova de correlación de todas las variables numéricas con Diagnóstico, sin los casos de prostatitis

Y (numerical)	X (categorical)	p-value ▲
PSA	Diagnostico	2,14E-005
Volumen	Diagnostico	1,25E-003
IPSS	Diagnostico	6,41E-002
IMC	Diagnostico	7,94E-001
FactRiesgo	Diagnostico	9,12E-001

Tabla XXXIX Test Chi-cuadrado de correlación de todas las variables categóricas con Diagnóstico, sin los casos de prostatitis

Y (categorical)	X (categorical)	p-value ▲
VolumenDisc	Diagnostico	5,96E-005
PSAdisc	Diagnostico	1,00E-003
Edad	Diagnostico	2,71E-002
Antecedentes	Diagnostico	4,15E-002
TactoRectal	Diagnostico	5,44E-002
DietaCarnes	Diagnostico	9,73E-002
IPSSdisc	Diagnostico	2,11E-001
ActFisica	Diagnostico	2,34E-001
SindromeMetab	Diagnostico	2,76E-001
Origen	Diagnostico	3,71E-001
Fumador	Diagnostico	4,23E-001
Hematuria	Diagnostico	4,69E-001
IMCdiscreto	Diagnostico	8,42E-001
Bebedor	Diagnostico	9,13E-001
ActiSexual	Diagnostico	9,28E-001

Figura 38. Árbol de decisión con variables Volumen, PSA, Edad y Antecedentes



## V. DISCUSIÓN

### 8. Discusión de los resultados

De todos los cánceres diagnosticados en el hombre en todo el mundo un tercio son urológicos y el más frecuente de todos ellos es el cáncer de próstata, afectando a uno de cada 6 hombres. Es el segundo en el diagnóstico (889.000 casos nuevos, el 13,6% del total) y el quinto cáncer más común en general. En el año 2008, se diagnosticaron 382.300 nuevos casos y 89.300 fallecimientos. En EE.UU se diagnosticaron 192.280 nuevos casos en 2009 y fallecieron 27.360. Se calcula que para el 2015 habrá aproximadamente 16.000 nuevos casos de cáncer de próstata.

En España, la tasa ajustada de incidencia estimada para 2006 es de 77,2 casos por 100.000 habitantes. En Castilla-La Mancha ocupa la segunda posición después del de pulmón; además, en el año 2004 se diagnosticaron 694 cánceres de próstata y se produjeron 311 defunciones por dicho cáncer, lo que supone el 11,1% de las muertes por todos los cánceres en hombres.

Hoy por hoy se desconocen las causas específicas que determinan el inicio y la progresión del cáncer de próstata. Los factores de riesgo bien establecidos incluyen la edad, la historia familiar de cáncer de próstata y la raza. Diversos estudios epidemiológicos sugieren que determinados nutrientes y suplementos reducen la incidencia y la mortalidad. Su diagnóstico temprano es fundamental cuando la enfermedad es potencialmente curable; habiendo demostrado diversos estudios que en edades tempranas muestra comportamientos biológicos más agresivos.

Para su diagnóstico en las consultas de Atención Primaria se dispone de tacto rectal, la determinación del PSA, y la ecografía transrectal (solo está indicada acompañada de la biopsia como método diagnóstico).

Para la realización de esta tesis se han recogido datos de 102 pacientes. Para cada paciente, se han recogido una serie de variables, de las cuales se han escogido 13 (Tabla XVI) con posible valor predictivo del resultado de la variable Biopsia, la cual para cada paciente puede tomar uno de estos tres estados: No realizada, Positiva, Negativa; indicando el segundo y tercer estado que el médico de cabecera derivó al paciente al especialista, y que éste decidió realizarle una biopsia prostática.

#### ***8.1. Sobre los datos recogidos en las consultas de Atención Primaria en Albacete***

De las diversas publicaciones, tanto sobre cribado como sobre diagnóstico precoz, se deduce que la asociación de tacto rectal y PSA parece ser la que aporta mejor rendimiento tanto en cuanto a relación coste/eficacia, como de aceptación por parte de la población tanto sintomática como asintomática.



Después de estudiar a los 102 pacientes, se han mostrado las relaciones más significativas entre las variables consideradas más importantes y 2 variables: Biopsia (solo disponible para 40 pacientes) y Diagnóstico (disponible para 92 pacientes).

Para PSA mayores que 20, el 100% de las biopsias fueron positivas.

En los pacientes de los que se dispone de Biopsia prostática, se encuentra que para volúmenes prostáticos pequeños el 100% son Positivas, lo cual concuerda con algunos modelos predictivos construidos en el Epígrafe 5 y en un estudio [212].

## 8.2. Aprendizaje Automático

El término *Aprendizaje Automático* (*Machine Learning* en el original) [213] es utilizado en la comunidad científica para referirse a la utilización de computadores para procesar de forma no manual un conjunto de datos y obtener conclusiones para su posterior uso, generalmente para realizar clasificación de nuevos datos. Así, por ejemplo, un computador podría entrenarse automáticamente a partir de un conjunto de casos médicos describiendo varios pacientes con o sin neumonía, creando una función clasificadora capaz de predecir automáticamente si un nuevo paciente presenta la enfermedad o no.

Así pues, el proceso de *clasificación* puede entenderse como un proceso de predicción de una variable clase (enfermo o no enfermo) a partir de varias variables predictoras, usadas para describir un caso o registro (el paciente).

Los dos modelos más conocidos de clasificación son:

- **Supervisada.** El clasificador es construido a partir de una base de datos donde la clase es conocida para cada caso, y la validez del modelo aprendido se comprueba aplicando el clasificador a otra base de datos donde el valor de la variable clase es también conocido. Aquí, un caso o registro está representado por un conjunto de variables predictoras y etiquetado por una variable clase. Por ejemplo, un paciente puede ser descrito por el resultado de varias pruebas (edad, peso, resultados de varios tests) y, finalmente, la etiqueta: enfermo o no enfermo.
- **No Supervisada.** En este caso, puesto que no se conoce el valor de la variable clase, los casos disponibles se agrupan en *clusters* o *grupos* de casos que comparten algunas características, por ejemplo, valores de sus variables predictivas.

Formalmente, el proceso de clasificación supervisada puede definirse como:

*Dado un conjunto de casos  $D = \{(d_1, l_m), \dots, (d_{|D|}, l_n)\}$ , tal que  $L = \{l_1, \dots, l_{|L|}\}$  es el conjunto de posibles etiquetas o valores para la variable clase, el objetivo de la clasificación supervisada es construir una función clasificadora  $c: D \rightarrow L$  que pueda predecir el valor de la variable clase para cada caso en  $T$ , donde  $T$  es un conjunto de casos con el mismo tipo de variables predictoras que los casos en  $D$ .*

En campos médicos, el conjunto de etiquetas  $L$  suele contener sólo dos posibles valores: presenta la enfermedad en cuestión, o no. Normalmente cuando se trata del primer valor, se dice que es un *caso positivo*, y *negativo* al contrario. Así, en problemas médicos se suele hablar de clasificación supervisada binaria.

Existe una gran variedad de clasificadores y pueden aplicarse un buen número de taxonomías diferentes, como los mencionados de caja blanca y caja negra. Pero además los clasificadores más conocidos se pueden agrupar en los siguientes tipos:

- **Probabilísticos:** consistentes en calcular estadísticas o probabilidades de cada valor de la clase según el valor de las variables predictivas. El más conocido de estos clasificadores es Naïve Bayes o Bayes Ingenuo (NB) [214].
- **Vectorial:** los registros son representados como vectores en el espacio y se delimitan zonas pertenecientes a cada valor de la clase. El clasificador de este tipo quizá más conocido sea el *Support Vector Machines* (SVM) [215].
- **Basados en Distancias.** Los registros son proyectados a un espacio de coordenadas, donde cada coordenada puede corresponder al valor de una variable predictiva. Un nuevo caso se clasificará según la región del espacio que le corresponda. El clasificador  $k$ -Vecinos Más Cercanos o *k-Nearest Neighbours* (kNN) [216] es el más conocido de este grupo.
- **Reglas.** Se aprenden reglas con el conjunto de entrenamiento y son aplicadas al predecir la clase de un nuevo caso.
- **Árboles.** Es parecido a las reglas, donde cada nodo del árbol es un nodo de decisión, y las hojas son la clase a predecir, siendo el c4.5 el más conocido.
- **Meta-Clasificadores.** Conjunto de algoritmos aplicados a uno o varios clasificadores para mejorar la capacidad predictiva de dichos clasificadores.

Siendo las Reglas y Árboles clasificadores de caja blanca, o auto-explicativos.

Existen varios métodos para mejorar el aprendizaje de un modelo:

- Eliminación de outliers, ruido y valores perdidos [217]: existe una enorme cantidad de métodos para rellenar los valores perdidos de alguna variable en algún registro, o para detectar y eliminar valores tan dispares que se consideran tomados por error.
- Construcción de variables [218]: a partir de las disponibles, se pueden construir nuevas variables producto de las existentes: resultado total de cada pregunta de un cuestionario, discretización de una variable numérica,...
- Selección de variables [218]: es posible que algunas variables pierdan su poder predictivo debido a la presencia de otras variables que las convierten en irrelevantes; así, siempre conviene limpiar la base de datos de este tipo de variables antes de construir el modelo.
- Creación de registros o balanceado [219]: sobre todo en aplicaciones médicas, es común el caso en que se disponen pocos pacientes con un

determinado valor para la variable clase que se quiere predecir; esto puede afectar al modelo aprendido, y existen técnicas para crear casos sintéticos para disponer de más registros con el valor de la variable clase deseado.

La base de datos con la que se ha trabajado no contiene valores perdidos para ninguna variable de ningún paciente; y algunas de las variables disponibles ya son el resultado de construcción de variables, por ejemplo, la variable *IPSS* es la suma de las respuestas al cuestionario I-PSS-L.

Para la realización de los experimentos se ha utilizado la herramienta gratuita Weka [220] y Spotfire, cuyas interfaces gráficas permiten una utilización intuitiva a usuarios no expertos en la materia.

Para saber la tasa de aciertos de los clasificadores utilizados, la base de datos puede dividirse en 2: una parte para *entrenar* al clasificador, y la otra para utilizar cada fila de la base de datos como un paciente nuevo, y comparar el valor de su variable BIOPSIA con la predicha por el clasificador. Y finalmente se saca la tasa de aciertos<sup>4</sup>. Se ha mostrado para cada clasificador utilizado la tasa de aciertos y al área bajo la curva ROC (AUC) [221].

Los sistemas de predicción automáticos se han utilizado desde hace mucho tiempo en el campo de la medicina; no como único diagnóstico sino como AYUDA al diagnóstico para el médico. Y esta es la sugerencia que aquí se hace. El diagnóstico final ha de ser decisión del médico, pues la inteligencia artificial de los sistemas expertos y de predicción automática todavía tiene un largo camino que recorrer. Al utilizar un árbol de decisión se obtiene una tasa de aciertos del 60% utilizando las variables Volumen, PSA y Antecedentes. Tanto sesgando la predicción del árbol, como utilizando clasificadores de caja negra, se llega a obtener una tasa de aciertos por parte del Sistema Experto del 70%.

### **8.3. Sobre el Diagnóstico Automático de Cáncer de Próstata**

A principios de la década de 1970 se implementó un Sistema Experto llamado Mycin. Mycin era capaz, a partir de varias preguntas formuladas a un paciente, de predecir qué tipo de tratamiento sería más eficaz en enfermos de bacteremia, meningitis e infecciones de cistitis. Mycin era capaz de llegar a esta conclusión a partir de una serie de reglas construidas a mano por expertos en Medicina e Ingenieros del Conocimiento, y su tasa de aciertos llegaba a ser de un 65%, mayor que la tasa de aciertos de los médicos cuya especialidad no eran enfermedades infecciosas de la sangre.

La mayor ventaja de Mycin, y lo más deseable para un sistema de apoyo al diagnóstico, es que era capaz de explicar su decisión mostrando las reglas utilizadas y que se habían cumplido. Por otra parte, la desventaja de los primeros sistemas expertos es que sus reglas tenían que ser construidas a mano.

<sup>4</sup> Solo como valor informativo para expertos en Aprendizaje Automático, el Ingeniero que ayudó a la doctoranda en estos experimentos, realizó una validación *leave-one-out*, con muestreo aleatorio con reemplazo en el training set para reducir la varianza en la estimación de la tasa de aciertos.

Más o menos por esa época comenzó el auge de una nueva disciplina, el Aprendizaje Automático, el cual permite a un ordenador mejorar su forma de actuar frente a un problema dado si se le facilita una base de datos de la que aprende de forma automática. Así, el médico solo tendría que preocuparse de suministrar una base de datos, siguiendo un formato dado, al Sistema Experto que se ejecuta en un ordenador, y éste será capaz de aprender automáticamente y predecir nuevos casos.

La forma en que se aprende y se predice depende del algoritmo de predicción utilizado. Si el valor a predecir es numérico, hablamos de Regresión. Y si es categórico, hablamos de Regresión Logística o Clasificación. Los modelos de regresión son auto explicativos a partir de una fórmula matemática, que relaciona varias variables independientes (PSA, Volumen,...) con la variable dependiente o de interés. Respecto a los clasificadores, hay una amplia familia que está lejos del alcance de esta tesis. Pero baste decir que existen clasificadores capaces de explicar su predicción (árboles de decisión, reglas,...), mientras que otros actúan como una caja negra que solo devuelve la predicción.

En caso de utilizar un Sistema Experto como apoyo al diagnóstico en una consulta de Atención Primaria, sería deseable utilizar algoritmos predictivos capaces de explicar su decisión, de forma que eso aporte más información al médico. Además, algunas de las ventajas que la utilización de este tipo de sistemas puede ofrecer son:

- Cambio en el diagnóstico si una variable cambia: si no se está seguro de si una variable se ha tomado de forma correcta (respuesta del paciente a una pregunta complicada), el médico puede valorar si el diagnóstico aconsejado por el Sistema Experto cambiaría en caso de que la respuesta cambiase.
- Detección automática de las variables más importantes. Esto permite descartar pruebas médicas caras que en verdad no sean necesarias para una decisión con alto grado de certeza.
- Adelantar un tratamiento desde A.P. sin tener que esperar el resultado del especialista.

Intentamos entrenar varios clasificadores que se portaran como sistemas expertos y evaluar cómo de bien se pueden comportar para la predicción de CP.

Como se muestra en la Tabla XVI, la variable Biopsia puede presentar uno de los estados *{No Realizada, Positiva, Negativa}*. Así, un tipo de clasificación directa es intentar predecir cuál de estos 3 estados será el valor para un paciente.

El estado “No Realizada” puede indicar que el paciente no se derivó al especialista, o sí se derivó pero el especialista decidió no realizar biopsia, o el paciente decidió no realizarla. Éste es un caso complicado, ya que las variables predictivas pueden indicar que el paciente requiere hacerse una biopsia, pero éste decidió no realizarla. Esto puede dañar la tasa de aciertos del clasificado. Así, en esta sección descartamos los registros con Biopsia No realizada, y se intenta predecir el resultado de la biopsia para los pacientes biopsiados. Así, el total de registros disponibles ahora es de 40, ya que son a los otros 62 a los que no se les realizó biopsia.

### 8.3.1. Árbol de decisión C4.5

A partir de la base de datos de entrenamiento, el árbol crea caminos de decisión según diferentes variables que selecciona el algoritmo internamente. En este caso, las variables que selecciona para crear los distintos caminos de decisión son: Volumen, Antecedentes, y PSA. Para los casos de variables numéricas (Volumen), es el mismo árbol el que decide en qué intervalos discretizarlas para obtener una mejor tasa de aciertos. El árbol crado obtiene una tasa de aciertos del 62.5% y un AUC de 0.69. Para un paciente determinado, el médico comenzaría leyendo por arriba (nodo raíz), y seguiría por la rama que contenga el valor del Volumen del paciente ( $\leq 70$  ó  $> 70$ ), y así para las siguientes variables hasta llegar a un nodo hoja o decisión (nodos rectangulares). Hay algunos niveles del árbol en los que se vuelve a preguntar por el valor de una variable por la que ya se ha preguntado más arriba, pero los posibles valores ya son diferentes.

En la Tabla XXII vemos que donde más fallos hay (9 fallos) es al clasificar una Biopsia como Positiva cuando en verdad es negativa. Podemos indicarle al algoritmo de creación del árbol que le dé más importancia a evitar este tipo de fallos que a los fallos de predecir como Negativa una Biopsia Positiva. Esto hace que el árbol creado pueda crear caminos de decisión *con poco sentido*, pero que se ajustan a la base de datos disponible para reducir el tipo de fallo indicado. Así se obtienen tasas de acierto de hasta el 70%, pero no se considera apropiado mostrar la estructura del árbol para evitar confundir al lector. Solo se quiere dejar claro que la tasa de aciertos puede mejor a base de forzar un sesgo para la base de datos a partir de la cual se parte.

### 8.3.2. Clasificadores de Caja Negra

Se utilizan todas las variables de la Tabla XVI, ya que estos clasificadores, al contrario que el árbol de decisión, no son capaces tampoco de seleccionar qué variables les son más informativas, así que utilizan todas a la vez.

Con el clasificador Naive Bayes se obtiene una tasa de aciertos del 70%, y un AUC del 0.72 para el estado Positiva y el estado Negativa. Por otro lado, con el clasificador SVM<sup>5</sup> vemos en la Tabla XXIV que se reducen los Falsos Negativos, obteniendo una tasa de aciertos del 70% y un AUC de 0,69 para cada estado.

### 8.3.3. Regresión de biopsia {Positiva, Negativa} y volumen discretizado

Atendiendo a los signos de los coeficientes, las probabilidades de que una biopsia sea negativa aumentan cuando: no hay antecedentes, la edad es menor, el PSA es menor e IPSS es menor. En el resto de variables no hay acuerdo a lo largo de todos sus estados, bien por sesgo en los datos o porque el modelo no captura toda variabilidad dentro de los datos ( $R^2$  de 0,7).

El volumen predicho, atendiendo a los signos de los coeficientes, tiene una fuerte influencia con la variación del IMC, viendo que cuanto menor es el IMC menos probabilidad hay de que el Volumen sea grande; sin embargo, no se obtiene una influencia clara respecto a Edad, Bebedor, Dieta Carnes, y PSA.

---

<sup>5</sup> SMO con núcleo lineal

Respecto a la Regresión Logística, se han construido modelos de regresión multinomial para la predicción de Biopsia y Volumen, obteniendo tasas de acierto muy elevadas.

Para Biopsia se obtiene una tasa de aciertos (100%) tremendamente más elevada que con un árbol de decisión. Sin embargo, requiere todas las variables, al contrario que el árbol que le basta con el Volumen y el cuestionario I-PSS-L. Además, el modelo de regresión logística está a camino entre ser de caja blanca o caja negra; con lo cual la selección de un árbol (usar 2 variables y auto-explicativo con 70% de aciertos) o una regresión logística multinomial (todas las variables, poco explicativo y 100% aciertos) dependería del contexto de uso y de las preferencias del especialista a cargo.

Respecto a la predicción de Volumen, vemos que se puede predecir con un 73,3% de aciertos.

Así, destacamos que se ha realizado un estudio (por rankings y por tests estadísticos) de la relación de cada variable con Biopsia. A partir de este estudio, se han vuelto a construir los mismos clasificadores con las 2 variables para las que se ha encontrado relación estadística: Volumen e IPSS (discretas), obteniendo tasas de acierto del 65%.

Se propone como trabajo futuro continuar la búsqueda de variables de obtención fácil y barata en consultas de A.P. que puedan permitir ahorrar tiempo y molestias ante pruebas tan intrusivas como es en este caso la relación de una biopsia. Además, 65-70% se considera una tasa de aciertos aceptable para poder utilizar un Sistema Experto como apoyo al diagnóstico.

## **8.4. Relación de cada variable con Biopsia**

### **8.4.1. Ranking**

Un *Ranking incondicional* es una lista de variables ordenadas según el valor de una métrica. En este caso, se utilizarán 3 métricas que calculan para cada variable un valor entre 0 y 1 que expresa su relación con Biopsia. Se dice que el ranking es incondicional porque la métrica se calcula sin tener en cuenta que se haya seleccionado ninguna otra variable; y se dice que es univariada porque la métrica calculada es para una sola variable.

Los fundamentos matemáticos de estas métricas distan del objetivo de esta tesis, pero baste decir que se basan en teoría de la información y la entropía de Shannon: diferencia de la incertidumbre sobre el valor de la variable clase antes y después de conocer el valor de la variable predictiva en cuestión.

Los resultados indican que el Volumen es el que más información suele aportar al resultado de una Biopsia, normalmente seguido de la Dieta en Carnes y el resultado del cuestionario I-PSS-L.

### **8.4.2. Tests de correlación**

La Tabla XXVII muestra que solo se encuentra relación estadística entre el Volumen prostático y la variable Biopsia. En la Tabla XXVIII se realiza un test estadístico entre las variables categóricas (y numéricas que han sido discretizadas según los valores de

la Tabla XVI) y Biopsia, encontrado relación estadística con Biopsia para las variables Volumen y el resultado del cuestionario I-PSS-L, lo cual concuerda con las primeras posiciones de los rankings de la sección anterior.

Puesto que los tests indican que existe relación, mostramos a continuación representaciones gráficas para comparar Volumen e IPSS (discretizadas) con Biopsia y así intentar encontrar qué tipo de relación es.

Vemos en la Figura 33 claramente que a medida que el Volumen aumenta, aumentan también los casos de Biopsia negativa, lo cual coincide con el árbol de decisión de la Figura 32 y con un trabajo publicado en [212].

Además, vemos que cuando la Biopsia es Negativa, el cuestionario IPSS suele tomar el valor Leve o Moderado.

A raíz de estas conclusiones, se construye un árbol de decisión, un clasificador Naive Bayes y otro SVM, y se obtienen tasas de aciertos para los 3 clasificadores en torno al 65%.

Así concluimos que las variables Volumen e IPSS contienen gran valor predictivo para el resultado de una Biopsia. Dado que el Volumen y sobre todo el cuestionario I-PSS-L son variables fáciles y baratas de obtener, mientras que la Biopsia resulta una prueba muy cara, se piensa que este estudio abre un camino interesante para ahorro de tiempo y dinero en la sanidad pública, mediante sencillas pruebas en consulta de Atención Primaria.

### **8.5. Predicción con microarrays vs. datos obtenidos en A.P.**

En la última década, gracias al desarrollo de métodos automáticos para la extracción de muestras de ADN, es posible crear bases de datos que contienen el valor de varios genes de sujetos humanos y, así, es posible aplicar clasificación supervisada para predecir, por ejemplo, una enfermedad concreta y, además, realizar una selección de los genes más importantes para la predicción de dicha enfermedad.

En 1997 se describió por primera vez el genoma de un organismo, el *Caenorhabditis elegans*; y el 12 de Febrero de 2001 se hizo público el primer mapa provisional del genoma humano. La secuencia completa fue publicada más adelante en la revistas *Nature* y *Science*. El Proyecto Genoma Humano finalizó en Abril de 2003, y todavía no se conoce el número exacto de genes, habiendo varias aproximaciones de diferentes grupos investigadores que sitúan dicho número entre los 26000 y 32000 genes [222].



Figura 39 Portadas de las revistas *Science* y *Nature*

Una base de datos que contiene la descripción de un conjunto determinado de genes para varios sujetos es conocida como microarray de ADN. Ante la aparición de una cantidad enorme de microarrays, la comunidad científica dedicada al Aprendizaje Automático y la Minería de Datos se encontraron ante una fuente inmensa de bases de datos que ofrecen un gran interés. Así, se han aplicado técnicas de clasificación supervisada para la predicción (a partir del valor de miles de genes) de varios tipos de cáncer de forma temprana y con mayor éxito que realizando los actuales métodos de diagnóstico manual. Por ejemplo, se ha realizado clasificación supervisada con éxito para la predicción del cáncer de mama [223], cáncer de colon [224], linfoma de Hopkins [225], etc....

En 2000, varios autores utilizaron un microarray de ADN que contenía el valor de 12600 genes (variables numéricas) relacionados con el cáncer de próstata, para 136 sujetos, de los cuales 77 son casos positivos [226]. Este estudio concluyó que ciertas medidas clínicas pueden predecirse en el momento del diagnóstico de forma automática a partir de la expresión de varios valores genéticos. Concretamente, se consiguió predecir de forma bastante exacta la necesidad de realizar una prostatectomía al paciente.

El microarray utilizado para dicho experimento es de libre distribución y se puede obtener, por ejemplo, en la página

[http://www.tech.plym.ac.uk/spmc/links/bioinformatics/microarray/microarray\\_cancers.html](http://www.tech.plym.ac.uk/spmc/links/bioinformatics/microarray/microarray_cancers.html)

Tuvimos un doble objetivo: comparar beneficio de la creación de datos sintéticos a partir de los registros originales para ayudar al clasificador a aprender mejores modelos; y clasificar el cáncer de próstata con otra base de datos adicional: microarrays, los cuales son la expresión de genes relacionados con el cáncer de próstata.

Es necesario remarcar aquí que el objetivo no es decidir si las pruebas diagnósticas (la base de datos desarrollada en las consultas de Albacete) son más útiles que los microarrays para el uso del médico, sino para el uso de clasificadores automáticos. Así, por ejemplo, un microarray de miles de genes podría ser más descriptivo para un clasificador pero no tendría ningún sentido interpretativo para un médico en su consulta.



### 8.5.1. Creación de datos sintéticos

En las bases de datos que provienen de casos reales, especialmente en las bases de datos médicas, es muy frecuente que se dispongan de pocos casos debido al elevado coste (en tiempo, dinero y/o personal) que supone su recogida. Además, por lo general las bases de datos médicas suelen tener una variable clase binaria (Enfermedad Presente, o No Presente); cuando es la primera, se dice que es un caso positivo, y negativo al contrario. Es posible que haya pocos casos del estado que se quiere predecir (Positivo en nuestro caso), y esto supone un problema a la hora de entrenar clasificadores automáticos. La comunidad científica del Aprendizaje Automático ha desarrollado un gran número de mecanismos para aliviar este problema. En este estudio, se utiliza uno de los más conocidos, SMOTE [227], el cual modifica la base de datos generando nuevos casos sintéticos para la clase positiva a partir de los ya existentes.

En los experimentos, el preproceso de generación de casos positivos se realiza sobre los conjuntos de entrenamiento de la validación cruzada; esto es, nunca se modifican los conjuntos de tests, para que los resultados sean representativos de casos reales.

### 8.5.2. Resultados

Vimos que en el caso de clasificación mediante expresión genética de microarrays, el crear nuevos datos sintéticos para la clase positiva no mejora la clasificación en términos de AUC del valor de la clase Positiva.

En este caso se utiliza la base de datos de la Tabla XVI, pero solo con los 40 casos en los que se realizó Biopsia (22 positivos y 18 negativos). Se crearon 22 nuevos casos positivos que, añadidos a los 22 existentes, esperando poder ayudar a los clasificadores a predecir mejor la clase Positiva.

En este caso, sí encontramos una diferencia importante en el comportamiento de media entre la base de datos original y la modificada con casos sintéticos. Al realizar el test pareado no paramétrico de Wilcoxon, se obtiene una diferencia estadística con  $p\text{-value}=0,02$ .

A la luz de los resultados, se obtienen las siguientes conclusiones:

- a) La creación de datos sintéticos en las bases de datos no siempre afecta positivamente al AUC, pero en ningún caso de forma negativa. Si no se quiere ‘confiar’ en la generación de casos positivos sintéticos, la mejor base de datos para la predicción automática resulta el Microarray de ADN. Sin embargo, la obtención de microarrays es un proceso muy caro y actualmente fuera del alcance de los Centros de Salud comunes.
- b) Al crear nuevos registros, no hay diferencia en términos de AUC entre clasificar con un microarray (0,77) a utilizar una base de datos creada a partir pruebas médicas en la consulta (0,72), ya que la realización de un test estadístico nos devuelve un  $p\text{-value}=0,45$ . Esto, debido a la rapidez y bajo coste de las pruebas médicas comparadas con la obtención de microarrays, sugiere que es más óptimo utilizar las pruebas médicas para el diagnóstico automático. Para el diagnóstico manual (diagnóstico por parte del médico), está claro que también se

utilizarían las pruebas médicas, ya que el conjunto de 12000 genes del microarray utilizado no sería más que una *caja negra* para quien quisiera interpretarlo.

## **8.6. Sobre la predicción automática de la variable Diagnóstico.**

En experimentos anteriores se han presentado estudios acerca de cómo se pueden utilizar las variables disponibles para predecir el valor de la variable Biopsia y la variable Volumen.

En este apartado se trabajó con una nueva variable de interés: Diagnóstico, la cual puede tomar 4 posibles valores: Normal, HBP, Prostatitis y Cáncer.

Se realizó un estudio acerca de la correlación entre esta variable y el resto; además, para aquellas variables con correlación estadística, se construyeron modelos de predicción del Diagnóstico.

### **8.6.1. Relación del índice PSA L/T con Diagnóstico**

La variable PSA L/T no se ha utilizado en el resto de experimentos de predicción ya que no se dispone de ella más que para la mitad de los casos; pero debido a su interés se pretende estudiar su relación con la variable Diagnóstico.

La variable Diagnóstico tiene 7 posibles valores, además de 3 valores perdidos descartados. De esta manera su distribución es:

No se considera suficiente la cantidad de casos disponibles para ‘pin’, ‘orquitis’ e ‘itu’, por lo que eliminamos los registros correspondientes de nuestra base de datos antes de estudiar la correlación del PSA L/T con el Diagnóstico. Además, no se tenía disponible el valor de PSA L/T para todos los casos, con lo cual la distribución final queda así:

1	cancer	19
2	hbp	58
3	normal	13
4	pin	2
5	prostatitis	4
6	orquitis	1
7	itu	2

Al realizar un test de Anova para estudiar la correlación entre la variable numérica PSA L/T y el Diagnóstico, no se ha encontrado relación estadística (para un nivel de confianza del 95%). Para comprender por qué, mostramos un esquema del diagnóstico según el valor de PSA L/T para cada paciente.

Puede observarse en la Figura 35 que los casos diagnosticados como HBP recorren todo el espectro de posibles valores de PSA L/T. Además, los casos diagnosticados con cáncer o normal comparten el mismo tipo de valores, y es por esto que no pueden encontrarse correlaciones. Aunque conviene remarcar que esta conclusión se obtiene dentro de la pequeña muestra que nos ha quedado tras la limpieza de datos explicada al principio de este punto.

### 8.6.2. Relación de variables con Diagnóstico

Algunas de estas variables pueden tratarse como numéricas o discretizadas con valor ordinal, y otras solo como discretas con valor nominal. Así, para estudiar el grado de correlación de cada una individualmente con el Diagnóstico, primero se trabajará con las numéricas, y luego con las nominales y las numéricas discretizadas.

#### *Relación de variables numéricas con Diagnóstico*

Las variables numéricas sobre las que se ha realizado un test Anova de correlación con la variable Diagnóstico son: Volumen, IMC, PSA, IPSS y Factores de Riesgo. De éstas, se ha encontrado una relación estadística con PSA y Volumen para niveles de confianza del 99% (Tabla XXXI).

Para comprobar esto visualmente, se muestra en la Figura 36 un gráfico de dispersión 3D para las variables PSA, Volumen y Diagnóstico (además el color de cada caso corresponde también al tipo de diagnóstico). Se observa claramente (se muestran 2 perspectivas para una mejor visión de las relaciones) que los valores de Volumen (perspectiva izquierda) son mayores para los casos de HBP, y que casi todos los casos de Cáncer están en valores pequeños de Volumen. Si atendemos a la perspectiva de la derecha, podemos comprobar que los valores de PSA se concentran mucho en valores pequeños para el diagnóstico normal, mientras que existen valores más altos, aunque no siempre, para los diagnósticos de Cáncer y Prostatitis.

#### *Relación de variables discretas con Diagnóstico*

Las variables insertadas en el estudio son las mostradas en la Tabla XXXII, donde se indica que se ha encontrado correlación significativa con Diagnóstico para las variables Volumen y PSA con nivel de confianza del 99%, al igual que al utilizar variables numéricas. El test realizado es Chi-cuadrado entre variables discretas.

Además, si bajamos el umbral del test al 93% también encontraríamos correlación con la Edad.

Sobre la actividad sexual, había 14 pacientes de los que no se poseía información. Al eliminarlos, se perdieron los casos relativos a 'prostatitis', y no se encontró relación estadística con los datos restantes.

Así, tanto al utilizar variables numéricas como discretas, solo se encuentra correlación univariada (una variable sola) con Diagnóstico para las variables referentes al PSA y el Volumen prostático.

### **8.7. Predicción de Diagnóstico con variables significativas**

En los experimentos anteriores se encontró relación significativa de Volumen y PSA con el Diagnóstico, así que después se utilizó únicamente estas 2 variables para intentar construir 2 modelos de predicción del diagnóstico que sean fácilmente interpretables: Regresión Logística y Árbol de Decisión.

Nuestra base de datos solo contiene 4 casos de 'prostatitis', lo cual se considera un valor muy bajo para poder construir un modelo predictivo y validarlo. Así que se eliminaron, con lo cual para los siguientes 2 experimentos la variable Diagnóstico tuvieron 3 posibles valores: Normal, HBP y Cáncer repartidos en 90 casos.

### 8.7.1. Regresión Logística Multinomial

En la Tabla XXXIII se muestra el resultado de los factores calculados para la regresión logística según cada posible estado de las variables predictivas, para cada posible valor de la variable Diagnóstico (excepto el valor de referencia, ‘normal’).

Atendiendo a los signos de los coeficientes, observamos que un valor alto en PSA afecta de forma positiva a la probabilidad de que el Diagnóstico sea ‘Cáncer’ o ‘HBP’. Por otro lado, un valor pequeño en Volumen afecta negativamente también a ‘Cáncer’ y ‘HBP’, y esta influencia negativa se reduce conforme aumenta el Volumen.

El modelo obtenido tiene un buen ajuste, con una razón de verosimilitud significativa al 99,9%. Además, se consigue una tasa de aciertos del 75,6%. La Tabla de contingencia de los resultados de clasificación se muestra en la Tabla XXXIV, donde queda claro que el diagnóstico con mayor tasa de aciertos es HBP, mientras que el más costoso de predecir correctamente es ‘normal’.

### 8.7.2. Árbol de clasificación

Se considera que un árbol de clasificación es muy útil para la ayuda al diagnóstico, ya que cualquier especialista médico no familiarizado con el Aprendizaje Automático es perfectamente capaz de leer el proceso de inferencia del árbol. Además de las variables Volumen y PSA, la doctoranda aconsejó la utilización de las variables IPSS y Tacto Rectal, ya que se espera que sean informativas. En efecto, en el proceso interno de creación del árbol, éste selecciona las 3 de las 4 para crear su estructura de decisión.

El árbol construido se muestra en la Figura 37, y los resultados de clasificación se muestran en la Tabla XXXV. En la selección de variables interna del árbol, se descarta Tacto Rectal.

El porcentaje de aciertos global es del 67,8%. Vemos que la mayor tasa de fallos es para ‘Normal’, al acertar 5 casos y fallar 8. En cambio para el resto la tasa de aciertos es mayor, sobre todo con HBP, para el cual se aciertan 43 casos. Así, se consigue un clasificador auto-explicativo con una tasa de aciertos bastante alta teniendo en cuenta que la variable a predecir tiene 3 posibles estados (al azar se acertaría un 33%)

## 8.8. Otras correlaciones

Mostramos la Tabla XXXVI de correlación con Diagnóstico con las numéricas (test ANOVA) y la Tabla XXXVII para las discretas (test chi-cuadrado). e ve que no se encuentra relación estadística con ninguna. Para los tests se vuelven a considerar también los 4 casos con ‘prostatitis’

Finalmente, por completitud, se estudió la correlación de todas las variables con Diagnóstico eliminando de la base de datos los 4 casos de ‘prostatitis’. Respecto a las variables numéricas, vuelve a encontrarse correlación con Diagnóstico solo para las variables PSA y Volumen (Tabla XXXVIII).

Y para las variables categóricas se encuentran 2 correlaciones nuevas con Edad y Antecedentes (Tabla XXXIX). Ante esto, se decide probar un árbol de clasificación con las variables Volumen, PSA, Edad y Antecedentes; de nuevo sin los casos de prostatitis.

Se obtiene una tasa de aciertos de casi un 70%, y se muestra en la Figura 38 (no se muestra en forma de árbol como los demás debido a su gran tamaño).

Resumiendo, la variable Diagnóstico = {Normal, Cáncer, HBP} como variable de interés siempre aparece relacionada estadísticamente con las variables PSA y Volumen prostático, tanto en su versión numérica como categórica.

Además, al construir un árbol con estas variables más el cuestionario I-PSS-L, obtenemos una tasa de aciertos del 67.8%, y al hacerlo con PSA, Volumen, Edad y Antecedentes conseguimos una tasa de aciertos del 70%.

Esto es un buen indicio de que hay variables fáciles y baratas de obtener en consultas de A.P. que nos permiten predecir el valor de otras variables más caras o más lentas de conseguir por su derivación al especialista.

En este caso, poder predecir el Diagnóstico antes de la decisión final del especialista puede permitir el avance de un tratamiento; o incluso si se consiguiera una tasa de aciertos más alta, ahorrar directamente la derivación y conseguir así un ahorro de tiempo y dinero a la sanidad pública.

## 8.9. Relación con otros estudios

En un trabajo reciente [228] bien conocido, se presenta un estudio muy interesante (del estado del arte, mientras que esta tesis ha trabajado sobre pacientes reales) que intenta resumir decenas de trabajos que en los últimos años han contribuido a la literatura existente sobre modelos de predicción automática de cáncer de próstata. En general, puede verse que la tasa de aciertos más común está entre el 70 y 80%, como ocurre en este trabajo. Y el tipo de variables identificadas con mayor valor predictivo también coinciden con las conclusiones que se presentarán más adelante. Sin embargo, los resultados de predicción presentados en esta tesis aportan una ventaja que no aparece en todos los trabajos citados en [228]: el tipo de validación. El tipo de validación de un modelo predictivo ha aportado mucha discusión en la literatura. Hoy en día, parece aceptado que estudios del tipo *entrenar con base de datos + validar con otra base de datos* proporcionan una tasa de aciertos con demasiada variabilidad; y se espera que si se valida con cualquier otra base de datos, la tasa de aciertos cambie demasiado. Así el tipo de validación realizada para probar los modelos predictivos construidos es la validación cruzada repetida con *bootstrap*; la cual está considerada como el tipo de validación más libre de varianza en las medidas de bondad calculadas para el modelo validado.

Además, se ha hecho un esfuerzo importante en crear modelos predictivos que sean prácticos desde el punto de vista de consultas de Atención Primaria; punto desde el cual el médico dispone de poco tiempo para tomar una decisión y bien puede valerse de modelos como el árbol de decisión, para decidir acerca de la derivación o tratamiento del paciente.

Los estudios de despistaje del Cáncer de Próstata han conseguido que el número de tumores localizados se haya incrementado, en detrimento de los estadios avanzados,

provocando una migración de estadios desde las enfermedades más avanzadas a lesiones más localizadas. El empleo masivo del PSA nos ha permitido todos estos avances en las dos últimas décadas.

Sin duda la mejor manera de poder tener un exacto conocimiento de lo que puede pasar o suceder ante una situación determinada o caso concreto, es obtener la mayor información sobre el mismo y derivar consejos sobre las formas de obtener resultados. Son los métodos basados en las experiencias científicas, sobre eventos previos, los más adecuados para definir las posibilidades que el paciente puede obtener un resultado concreto, en un contexto concreto.

En la situación actual la forma y métodos de alcanzar este conocimiento pueden ser variadas desde análisis simples a complejos, con sus ventajas e inconvenientes.

Los modelos predictivos nos pueden ayudar de forma objetiva, en la toma de decisiones para pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer de próstata. El método utilizado para desarrollar un modelo predictivo puede ser variado, si bien los sistemas más sofisticados [228] no por complejos y sofisticados parecen tener mejores resultados que los más clásicos, como la regresión logística y sus aplicaciones con namogramas.

La posibilidad de definir el riesgo de padecer un tumor o que pueda ser tratado con éxito puede ser definida por múltiples métodos, pero hemos de considerar que ningún método presenta una fiabilidad del 100%.

En muchos casos los métodos están basados en estudios retrospectivos sometidos a sesgos, no siempre reproducibles con la misma exactitud en otros medios, por tanto esto nos puede servir como guía en la toma de decisiones, pero la experiencia personal, conocimiento de la experiencia de cada centro o grupo es también fundamental a la hora de tomar decisiones en pacientes.

En este estudio se ha trabajado sobre pacientes reales en las condiciones habituales de las consultas de Atención Primaria sobre modelos de predicción automática de cáncer de próstata. En general, puede verse que la tasa de aciertos más común está entre el 70 y 80%, como ocurre en este trabajo. Y el tipo de variables identificadas con mayor valor predictivo también coinciden con las conclusiones que se presentan más adelante. Sin embargo, los resultados de predicción presentados en esta estudio aportan una ventaja que no aparece en todos los trabajos citados en [228]: el tipo de validación. El tipo de validación de un modelo predictivo ha aportado mucha discusión en la literatura. Hoy en día, parece aceptado que estudios del tipo entrenar con base de datos + validar con otra base de datos proporcionan una tasa de aciertos con demasiada variabilidad; y se espera que si se valida con cualquier otra base de datos, la tasa de aciertos cambie demasiado. Así el tipo de validación realizada para probar los modelos predictivos construidos es la validación cruzada repetida con bootstrap; la cual está considerada como el tipo de validación más libre de varianza en las medidas de bondad calculadas para el modelo validado.

La posibilidad de futuro podría estar en desarrollar este tipo de estudios predictivos que sean prácticos desde el punto de vista de consultas de Atención Primaria; punto desde el cual el médico dispone de poco tiempo para tomar una decisión y bien puede valerse de modelos como el árbol de decisión, para decidir acerca de la derivación o tratamiento del paciente y junto a los metagramas quizás nos ayuden a tomar decisiones múltiples si bien están todavía en desarrollo.

## VI. RESUMEN

---

Se ha presentado la tesis dividida en 6 capítulos. En los primeros 2 capítulos se ha presentado el estado del arte sobre los estudios realizados acerca de la incidencia del cáncer de próstata a diferentes escalas.

En nuestro estudio se han recogido datos epidemiológicos de 102 pacientes. De la encuesta (ver ANEXO 1) realizada a los pacientes donde se recogen distintas variables epidemiológicas de interés en relación con el cáncer de próstata destacan los siguientes datos:

En pacientes con antecedentes de Primer Grado está relacionado de manera importante para la obtención de un resultado positivo de biopsia, así como para el diagnóstico de cáncer. En este caso se ha trabajado con dos variables como se muestra a continuación:

- Biopsia= {Positiva, Negativa}. No se dispone del valor de esta variable para todos los casos, ya que no todos los especialistas han decidido realizar una biopsia a su paciente aunque, como se ha comentado, cumplan criterios para ello.
- Diagnóstico= {Normal, HBP, Cáncer}. Por otro lado, sí se dispone de esta variable para casi todos los casos.

Los pacientes cuya dieta estaba exenta de carnes presentaban un 100% de biopsias negativas. No se encontró relación con el Índice de Masa Corporal (IMC), como sí muestran otros estudios al respecto, tal vez por disponer de una muestra mayor.

Se encontró que las medias de edad y puntuación final del cuestionario I-PSS-L, son estadísticamente menores en pacientes diagnosticados como normales, que en pacientes con HBP.

En cuanto a las variables Volumen prostático, PSA y Tacto Rectal se encuentran las siguientes relaciones estadísticamente significativas:

Para volúmenes prostáticos pequeños (<30 cc), las biopsias resultantes son positivas.

Respecto a los datos de PSA, no se encontraron diferencias significativas entre 3-6 ng/ml en su relación con biopsia: sí se encuentra para diagnóstico Normal y HBP. Para PSA > 20 ng/ml, el 100% de las biopsias son positivas. Con medias de PSA menores hay mayor relación con Diagnóstico Normal, respecto a HBP y Cáncer.

La falta de relaciones estadísticas de esta variable en los distintos rangos establecidos en el estudio, puede ser explicada en gran parte por la falta de un criterio uniforme entre los distintos especialistas a la hora de realizar la biopsia prostática, realizándose ésta a partir de PSA de 4 ng/ml, otros suman a éste el índice  $\text{psa}/\text{total} < 0,20$  ng/ml y otros tienen en cuenta la velocidad de PSA. De esta forma se dejarían de diagnosticar a un no

despreciable número de pacientes con cánceres en estadios incipientes. Por otro lado, es conveniente remarcar que la utilización del PSA como cribado de cáncer de próstata hoy por hoy está lleno de incertidumbres, puesto que se descubrirían muchos cánceres que tal vez no darían síntomas durante la vida del paciente, eso sin despreciar los posible daños y complicaciones del tratamiento.

En cuanto a Tacto Rectal con Nodularidad queda relacionado con Diagnóstico de Cáncer.

Se ha realizado una pequeña introducción al lector sobre el aprendizaje automático y su uso para apoyo al diagnóstico en el contexto de la Atención Primaria. El objetivo ha sido mostrar que con variables fáciles de obtener (en tiempo y dinero) en consultas de A.P., es posible anticipar el diagnóstico de patología prostática de un paciente.

Después de construir distintos clasificadores (principalmente árboles de decisión y modelos de regresión logística), se ha visto que, trabajando con la base de datos obtenida a lo largo de 3 años en consultas, es posible predecir el Diagnóstico de los pacientes con hasta un 75% de tasa de aciertos, siendo las variables predictivas más comúnmente identificadas como importantes para estos modelos:

- PSA
- Volumen
- Tacto Rectal
- Total del cuestionario I-PSS-L

Aunque la tasa de aciertos es considerablemente alta, todavía sería necesario construir modelos con variables más refinadas y quizás con un mayor número de pacientes, para aumentar la precisión de las predicciones.

Además, como trabajo futuro, se considera interesante poder asociar un coste según qué fallo en la predicción, ya que no se considera igual de importante un fallo al predecir que un paciente con Cáncer está sano, que predecir que un paciente sano sufre Cáncer. Según el caso y el contexto de aplicación, nos interesaría sesgar las predicciones hacia un tipo de acierto concreto.

Con esto, se considera se abre un campo de aplicación interesante para la predicción temprana de patologías prostáticas en consultas de A.P., con la intención de que los sistemas predictivos construidos apoyen al diagnóstico y puedan ahorrar tiempo y dinero al paciente y a la sanidad pública.

Como conclusión última y más importante, el abordaje del paciente en la consulta de Atención Primaria tiene como premisa ser integral. En la última década, con el inicio del uso del PSA, se admite en muchos casos como única prueba a tener en cuenta; sin embargo, recomendamos utilizar todas las armas disponibles para el diagnóstico, desde una correcta recogida de datos para la elaboración de la historia clínica hasta el uso adecuado de las pruebas complementarias a nuestro alcance, ya que como se ha podido ver en este estudio, la conjunción de los Datos Epidemiológicos, PSA, Tacto Rectal y medida del Volumen prostático nos acerca a un forma importante al diagnóstico.



## VII. CONCLUSIONES

---

1. Es posible sugerir de forma automática un diagnóstico prostático (Normal, HBP ó cáncer) a partir de variables fáciles de obtener en consultas de Atención Primaria: PSA, Volumen, Cuestionario I-PSS-L, Antecedentes Familiares y Tacto Rectal.
2. Para volúmenes prostáticos pequeños el 100% de los pacientes tiene biopsia Positiva.
3. Tener antecedentes familiares de Primer Grado se ha encontrado como una indicación muy fuerte de poder tener Biopsia Positiva.
4. Los pacientes con una dieta libre de carnes presentan un 100% de Biopsias *Negativa*.
5. El Tacto Rectal con Nodularidad queda relacionado con Diagnóstico de Cáncer.
6. La EDAD, PSA e IPSS son estadísticamente menores en pacientes con Diagnóstico Normal que en pacientes diagnosticados con HBP.

## VIII. ANEXOS

### ANEXO I: Cuestionario para los pacientes en centros de salud de la provincia de Albacete.

Hoja de recogida de datos epidemiológicos

Centro de Salud: \_\_\_\_\_

1. Antecedentes familiares Cáncer prostático.

☐ Familiares de 1<sup>er</sup> grado    ☐ Familiares de 2<sup>o</sup> grado    ☐ Ninguno

2. Edad

\_\_\_\_\_ años

3. Raza

4. Estado Civil

☐ Soltero    ☐ Casado/con pareja    ☐ Separado/Divorciado    ☐ Viudo

5. Profesión

6. Exposición Ambiental

☐ Cadmio    ☐ Radiaciones    ☐ Ninguno

7. Nivel de Estudios

☐ No sabe leer/escribir    ☐ Sabe leer/escribir    ☐ EGB/ESO    ☐ Bachiller    ☐ Estudios Universitarios

8. Fumador

\_\_\_\_\_ paquetes/año

9. Bebedor (especificar cantidad)

## 1 UBE

\_\_\_\_ x 200ml cerveza (caña o quinto)

\_\_\_\_ x 10ml de vino (vaso pequeño)

\_\_\_\_ x 50ml de vino generoso (jerez)

\_\_\_\_ x 50ml de cava (una copa)

\_\_\_\_ x 25ml de licor (carajillo)

## 2 UBE

\_\_\_\_ x copa de coñac (50ml)

\_\_\_\_ x combinado (50ml)

\_\_\_\_ x vermut (100ml)

\_\_\_\_ x whisky (50ml)

## 10. Peso

\_\_\_\_ kilos

## 11. Talla

\_\_\_\_ cm.

## 12. Índice de Masa Corporal (IMC)

\_\_\_\_ Kg./m<sup>2</sup>

## 13. Patologías Principales

<input type="checkbox"/> Cardiovascular	<input type="checkbox"/> Pulmonar	<input type="checkbox"/> Neurológica	<input type="checkbox"/> Nefrourológica	<input type="checkbox"/> Digestivo
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-

☐ Otros:

Medida de Presión Arterial: \_\_\_\_\_ Glucemia: \_\_\_\_\_ Colesterol Total: \_\_\_\_\_

Colesterol HDL: \_\_\_\_\_ Colesterol LDL: \_\_\_\_\_ Triglicéridos: \_\_\_\_\_

## 14. Vasectomía

☐ Sí☐ No

## 15. Dieta (unidades por semana)

Verduras:	<input type="checkbox"/> Nada	<input type="checkbox"/> 3 ó 4	<input type="checkbox"/> A diario
Frutas:	<input type="checkbox"/> Nada	<input type="checkbox"/> 3 ó 4	<input type="checkbox"/> A diario
Leche y derivados:	<input type="checkbox"/> Nada	<input type="checkbox"/> 3 ó 4	<input type="checkbox"/> A diario
Carnes:	<input type="checkbox"/> Nada	<input type="checkbox"/> 3 ó 4	<input type="checkbox"/> A diario
Pescados:	<input type="checkbox"/> Nada	<input type="checkbox"/> 3 ó 4	<input type="checkbox"/> A diario

## 16. Actividad Física:

Días a la semana: ☐ Nada ☐ 3 ó 5 ☐ A diario

### 17. Actividad sexual

Inicio: Cese de actividad:

Número: ☐ Nada ☐ 1 ó 3 ☐ A diario

### 18. Medida del PSA (ng/ml)

Edad

PSA

### 19. Cuestionario I-PSS-L

Síntomas	Nunca	Una vez de cada cinco	Una vez de cada tres	Una vez de cada dos	Dos veces de cada tres	Casi siempre	
1. Durante el mes pasado, ¿cuántas veces ha tenido la sensación, al terminar de orinar, de que no había vaciado la vejiga al completo?	0	1	2	3	4	5	
2. Durante el mes pasado, ¿cuántas veces ha tenido que orinar más de una vez en menos de dos horas?	0	1	2	3	4	5	
3. Durante el mes pasado, ¿cuántas veces le ha sucedido que se le interrumpiera o cortara el chorro de la orina?	0	1	2	3	4	5	
4. Durante el mes pasado, ¿cuántas veces le ha resultado difícil aguantar las ganas de orinar?	0	1	2	3	4	5	
5. Durante el mes pasado, ¿cuántas veces ha tenido un chorro de orina flojo?	0	1	2	3	4	5	
6. Durante el mes pasado, ¿cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para empezar a orinar?	0	1	2	3	4	5	
	Ninguna	1 vez	2 veces	3 veces	4 veces	5 veces o más	
7. Durante el mes pasado, ¿cuántas veces se ha levantado para orinar por la noche, desde que se acuesta hasta que se levanta por la mañana?	0	1	2	3	4	5	
TOTAL I-PSS =.....							
Calidad de vida	Encantado	Contento	Solo satisfecho	Indiferente	Insatisfecho	Mal	Muy mal
1. Si tuviera que pasar el resto de su vida orinando como lo hace ahora, ¿cómo se sentiría?	0	1	2	3	4	5	6
TOTAL CALIDAD DE VIDA=.....							

### 20. Tacto Rectal

0. ☐ Normal                      1. ☐ Aumentada                      2. ☐ Nodularidad o Induración

**21. Ecografía**

1. ☐ <30cc      2. ☐ 30 a 39 cc      3. ☐ 40 a 50 cc      4. ☐  $\geq$  51cc

**22. Hematíes en Sedimento Urinario**

1. ☐ Indicios      2. ☐ Hematuria  
Microscópica      3. ☐ Hematuria  
Macroscópica

## ANEXO II: Datos Recogidos con el Cuestionario del Anexo I.

ID	Antec	Origen	ActFisica	ActiSexual	Edad	Fuma	Bebedor	IMC	IMCdiscreto	SindMet	DietaCarnes	PSA	PSAI/T	IPSS	TactoRectal	Volumen	Hematuria	FactRiesgo	Diagnostico	Biopsia
1	grado1	Urbano	Normal	?	[50-59]	No	Poco	27	Sobrepeso	Si	3-4Semana	8.17	0.09	8	Normal	25.04	Normal	1	normal	Pos
2	grado1	Rural	Normal	Dos	[60-69]	No	Alto	25.6	Sobrepeso	No	3-4Semana	4.22	0.09	4	Normal	40.18	Normal	0	cancer	Pos
3	No	Rural	Poco	Uno	[70-79]	No	Nada	25.8	Sobrepeso	No	3-4Semana	4.8	0.09	1	Normal	53	Normal	2	?	No
4	No	Rural	Poco	Uno	[60-69]	No	Nada	30.8	Obesidad	No	3-4Semana	7.46	0.1	2	Aumentado	80	Normal	1	hbp	Neg
5	No	Urbano	Normal	Dos	[50-59]	Si	Poco	26.2	Sobrepeso	No	Diario	4.46	0.11	2	Aumentado	40	Normal	2	normal	No
6	grado1	Urbano	Mucho	?	[50-59]	No	Alto	32.7	Obesidad	Si	3-4Semana	4.84	0.11	2	Nodularidad	36.96	Normal	1	hbp	No
7	No	Rural	Mucho	Dos	[70-79]	No	Poco	31	Obesidad	No	Diario	8.39	0.11	8	Aumentado	73	Normal	1	hbp	No
8	grado1	Rural	Normal	Dos	[60-69]	No	Poco	21.1	Normopeso	No	3-4Semana	6.2	0.11	2	Aumentado	34.13	Normal	0	cancer	Pos
9	grado1	Rural	Mucho	Dos	[70-79]	No	Poco	31.9	Obesidad	No	3-4Semana	4.87	0.11	16	Aumentado	96	Normal	0	cancer	Pos
10	No	Urbano	Normal	Uno	[70-79]	No	Alto	20.7	Normopeso	No	Diario	8	0.12	19	Normal	33.4	Normal	0	hbp	No
11	No	Urbano	Poco	Dos	[60-69]	No	Poco	26.9	Sobrepeso	No	Diario	5.27	0.12	4	Normal	26	Normal	1	normal	No
12	No	Urbano	Poco	Dos	[60-69]	No	Poco	24.2	Normopeso	No	Diario	7.43	0.13	17	Aumentado	43.6	Normal	1	normal	Neg
13	No	Urbano	Poco	Dos	[60-69]	Si	Poco	23.8	Normopeso	No	Diario	5.04	0.13	7	Normal	29.9	Normal	2	hbp	Neg
14	No	Rural	Mucho	Uno	[60-69]	No	Poco	28.7	Sobrepeso	No	3-4Semana	7.12	0.13	10	Aumentado	15	Normal	2	cancer	Pos
15	No	Urbano	Mucho	?	[60-69]	Si	Nada	19	Normopeso	No	3-4Semana	8.11	0.15	23	Nodularidad	30	Indicios	1	cancer	Pos
16	No	Rural	Poco	Dos	[60-69]	No	Nada	31.8	Obesidad	No	3-4Semana	7.75	0.15	5	Normal	18	Microscopica	2	cancer	Pos
17	No	Urbano	Normal	Dos	[60-69]	No	Poco	24.5	Normopeso	No	Diario	6.33	0.15	28	Aumentado	99	Normal	3	hbp	Neg
18	grado1	Urbano	Normal	Dos	[60-69]	No	Riesgo	32.9	Obesidad	No	3-4Semana	6.16	0.15	0	Normal	41.9	Normal	2	cancer	Pos
19	No	Urbano	Normal	?	[60-69]	No	Poco	28.8	Sobrepeso	No	3-4Semana	5.26	0.16	3	Normal	28.11	Normal	0	hbp	No
20	No	Urbano	Normal	?	[60-69]	Si	Poco	25	Sobrepeso	No	3-4Semana	6.5	0.16	7	Aumentado	65	Normal	3	?	No
21	No	Urbano	Mucho	?	[60-69]	Si	Riesgo	22.8	Normopeso	No	Diario	6.41	0.17	0	Aumentado	30	Normal	2	prostatitis	No
22	grado2	Urbano	Normal	Dos	[70-79]	No	Alto	28.7	Sobrepeso	No	Diario	4.59	0.18	18	Aumentado	25	Microscopica	1	hbp	No
23	No	Urbano	Mucho	Uno	[70-79]	No	Nada	26.5	Sobrepeso	No	3-4Semana	8.37	0.18	26	Aumentado	133	Normal	2	hbp	Neg
24	No	Rural	Poco	Dos	[70-79]	No	Poco	25	Sobrepeso	No	Diario	9.1	0.18	24	Aumentado	62	Normal	3	hbp	No
25	No	Urbano	Normal	Uno	[60-69]	No	Poco	21.4	Normopeso	No	3-4Semana	6.33	0.18	7	Aumentado	58	Normal	2	hbp	No
26	No	Urbano	Normal	Uno	[70-79]	No	Poco	25.6	Sobrepeso	No	3-4Semana	4.73	0.19	3	Aumentado	24	Normal	2	normal	No
27	No	Rural	Poco	Dos	[60-69]	No	Poco	36.3	Obesidad	Si	Diario	6.36	0.19	1	Normal	32	Normal	3	hbp	No
28	No	Urbano	Poco	Uno	[60-69]	No	Poco	29.9	Sobrepeso	No	3-4Semana	4.72	0.19	8	Aumentado	54.35	Normal	1	hbp	No
29	No	Urbano	Normal	?	[70-79]	No	Poco	24.4	Normopeso	No	3-4Semana	9.29	0.19	7	Aumentado	39	Normal	0	cancer	Pos
30	No	Urbano	Mucho	Dos	[70-79]	No	Poco	28.1	Sobrepeso	No	3-4Semana	4.09	0.2	14	Normal	87.7	Macroscopica	2	hbp	No
31	No	Urbano	Mucho	Uno	[70-79]	No	Poco	26.4	Sobrepeso	No	Nada	7.07	0.21	0	Normal	58	Normal	3	hbp	Neg
32	No	Rural	Normal	Dos	[60-69]	Si	Poco	27.4	Sobrepeso	No	3-4Semana	5.63	0.23	1	Aumentado	66.4	Normal	3	hbp	No
33	No	Rural	Poco	Dos	[60-69]	No	Riesgo	29.4	Sobrepeso	No	3-4Semana	6.98	0.24	4	Normal	82.68	Normal	1	hbp	No
34	grado1	Urbano	Normal	Dos	[70-79]	No	Poco	30.1	Obesidad	Si	3-4Semana	5.86	0.24	10	Aumentado	127	Normal	2	hbp	No
35	No	Rural	Mucho	Dos	[70-79]	No	Nada	31.6	Obesidad	No	Diario	9.17	0.25	6	Aumentado	175.47	Normal	1	hbp	Neg
36	No	Urbano	Mucho	Uno	[60-69]	No	Nada	29	Sobrepeso	No	3-4Semana	4.03	0.25	9	Aumentado	46	Normal	2	hbp	No

ID	Antec	Origen	ActFisica	ActiSexual	Edad	Fuma	Bebedor	IMC	IMCdiscreto	SindMet	DietaCarnes	PSA	PSAI/T	IPSS	TactoRectal	Volumen	Hematuria	FactRiesgo	Diagnostico	Biopsia
37	No	Urbano	Mucho	?	[70-79]	No	Alto	19.3	Normopeso	No	3-4Semana	4.07	0.25	11	Aumentado	117.42	Normal	1	hbp	No
38	No	Rural	Normal	?	[60-69]	No	Poco	20	Normopeso	No	Diario	4.07	0.25	13	Aumentado	57	Normal	0	hbp	No
39	No	Urbano	Normal	Uno	[60-69]	Si	Poco	35.2	Obesidad	No	3-4Semana	4.34	0.25	2	Aumentado	44	Normal	4	hbp	No
40	No	Urbano	Normal	Uno	[70-79]	No	Poco	27	Sobrepeso	No	3-4Semana	9.26	0.25	6	Aumentado	70	Microscopica	2	pin	Pos
41	No	Rural	Poco	Uno	[60-69]	Si	Nada	30.8	Obesidad	Si	Diario	6	0.26	8	Aumentado	62	Normal	3	normal	No
42	No	Rural	Poco	Dos	[60-69]	Si	Poco	35.8	Obesidad	No	Diario	5.99	0.28	8	Aumentado	37.5	Normal	2	cancer	Pos
43	grado1	Urbano	Poco	Dos	[60-69]	Si	Poco	25.9	Sobrepeso	No	3-4Semana	7.6	0.3	23	Aumentado	91	Macroscopica	4	orquitis	Neg
44	No	Rural	Normal	Uno	[70-79]	No	Poco	28.2	Sobrepeso	No	Diario	7.71	0.32	7	Nodularidad	60	Normal	0	hbp	No
45	grado1	Rural	Normal	Dos	[60-69]	No	Nada	25.1	Sobrepeso	No	Diario	3.96	0.32	4	Aumentado	60	Normal	2	?	No
46	No	Urbano	Mucho	?	[70-79]	No	Nada	23.3	Normopeso	No	3-4Semana	4.41	0.33	22	Nodularidad	100	Normal	1	hbp	Neg
47	No	Urbano	Poco	Uno	[80-]	No	Poco	27.7	Obesidad	No	3-4Semana	6.23	0.36	12	Aumentado	112.32	Indicios	1	hbp	No
48	No	Urbano	Normal	Dos	[70-79]	Si	Nada	26.6	Sobrepeso	No	3-4Semana	6.17	0.41	12	Aumentado	95	Normal	2	hbp	No
49	grado1	Urbano	Poco	?	[70-79]	No	Poco	41	Obesidad	No	Diario	3.97	0.94	15	Aumentado	74	Microscopica	1	hbp	No
50	grado1	Rural	Poco	Dos	[60-69]	Si	Poco	33.9	Obesidad	No	3-4Semana	9.9	?	7	Nodularidad	42	Microscopica	5	cancer	Pos
51	No	Rural	Normal	Dos	[60-69]	No	Poco	30	Obesidad	No	Diario	4.76	?	10	Normal	27.38	Indicios	0	hbp	No
52	No	Rural	Poco	Dos	[60-69]	Si	Alto	26.4	Sobrepeso	No	3-4Semana	42.69	?	1	Aumentado	50	Indicios	2	cancer	Pos
53	No	Rural	Poco	Dos	[60-69]	No	Poco	27.2	Sobrepeso	No	Diario	3.16	?	2	Aumentado	37.29	Normal	3	hbp	No
54	No	Rural	Normal	Dos	[60-69]	Si	Poco	29.2	Sobrepeso	No	3-4Semana	7.41	?	0	Aumentado	45	Indicios	4	hbp	Neg
55	No	Rural	Normal	Uno	[60-69]	No	Poco	29.4	Sobrepeso	No	3-4Semana	8.59	?	3	Normal	34	Normal	0	normal	Neg
56	No	Rural	Poco	Uno	[60-69]	Si	Poco	36.1	Obesidad	No	3-4Semana	5.3	?	7	Normal	62.36	Normal	3	hbp	No
57	No	Rural	Poco	Uno	[50-59]	Si	Poco	27.3	Sobrepeso	No	3-4Semana	3.8	?	2	Aumentado	40.98	Indicios	4	normal	No
58	grado1	Rural	Poco	Uno	[60-69]	Si	Alto	29.3	Sobrepeso	No	3-4Semana	91.31	?	9	Aumentado	55	Indicios	5	cancer	Pos
59	No	Rural	Normal	Dos	[50-59]	Si	Nada	32.7	Obesidad	No	3-4Semana	5.2	?	8	Nodularidad	45	Normal	3	hbp	Neg
60	No	Rural	Poco	Dos	[50-59]	Si	Poco	28.7	Sobrepeso	No	3-4Semana	3.61	?	3	Aumentado	32	Normal	2	hbp	No
61	grado2	Urbano	Normal	Dos	[70-79]	Si	Poco	25.4	Sobrepeso	No	Diario	3.45	?	20	Aumentado	87	Microscopica	3	hbp	No
62	grado2	Urbano	Normal	Dos	[60-69]	Si	Alto	28.6	Sobrepeso	Si	Diario	7.94	?	21	Aumentado	118	Microscopica	3	hbp	Neg
63	No	Urbano	Normal	Dos	[70-79]	No	Alto	26.4	Sobrepeso	No	Diario	4.95	?	19	Aumentado	23	Microscopica	1	normal	No
64	No	Urbano	Normal	Dos	[60-69]	Si	Alto	31	Obesidad	No	3-4Semana	7.36	?	18	Aumentado	91	Microscopica	3	hbp	No
65	grado2	Urbano	Poco	Uno	[80-]	Si	Poco	27	Sobrepeso	No	Diario	23	?	8	Aumentado	45	Microscopica	3	hbp	No
66	grado2	Urbano	Normal	Dos	[70-79]	No	Poco	25.9	Sobrepeso	No	Diario	3.41	?	16	Aumentado	54	Microscopica	1	hbp	No
67	No	Urbano	Normal	Dos	[80-]	Si	Poco	27.9	Sobrepeso	No	Diario	6.5	?	19	Aumentado	29	Microscopica	2	hbp	No
68	grado2	Urbano	Normal	Dos	[60-69]	Si	Alto	30.1	Obesidad	Si	Diario	3.2	?	9	Normal	17	Microscopica	3	normal	No
69	grado2	Urbano	Poco	Uno	[70-79]	Si	Poco	30.5	Obesidad	No	3-4Semana	8.69	?	27	Aumentado	263	Macroscopica	5	hbp	Neg
70	No	Urbano	Normal	Dos	[70-79]	Si	Alto	20.2	Normopeso	No	Diario	8.51	?	18	Aumentado	55	Microscopica	2	hbp	No
71	No	Urbano	Normal	Dos	[70-79]	No	Poco	32.3	Obesidad	No	3-4Semana	6.7	?	10	Aumentado	85	Normal	1	hbp	No
72	No	Urbano	Poco	Dos	[60-69]	Si	Poco	26.7	Sobrepeso	No	3-4Semana	3.54	?	3	Aumentado	44	Normal	5	normal	No
73	grado2	Urbano	Poco	Uno	[80-]	No	Poco	25.4	Sobrepeso	No	3-4Semana	18.25	?	13	Nodularidad	43	Normal	3	cancer	Pos
74	grado1	Urbano	Normal	Dos	[60-69]	No	Poco	30.4	Obesidad	No	3-4Semana	6.73	?	31	Aumentado	91	Normal	2	hbp	No
75	No	Urbano	Poco	Dos	[80-]	Si	Alto	26.6	Sobrepeso	No	3-4Semana	3.48	?	19	Aumentado	47	Microscopica	3	hbp	No

ID	Antec	Origen	ActFisica	ActiSexual	Edad	Fuma	Bebedor	IMC	IMCdiscreto	SindMet	DietaCarnes	PSA	PSAI/T	IPSS	TactoRectal	Volumen	Hematuria	FactRiesgo	Diagnostico	Biopsia
76	No	Urbano	Poco	Dos	[80-]	Si	Poco	27.9	Sobrepeso	No	3-4Semana	35.79	?	10	Nodularidad	57	Normal	3	cancer	Pos
77	No	Urbano	Poco	?	[60-69]	No	Nada	28	Sobrepeso	No	Diario	2.75	?	9	?	54	Normal	2	hbp	No
78	No	Urbano	Mucho	Uno	[70-79]	No	Poco	29.9	Sobrepeso	No	3-4Semana	3.73	?	5	Normal	21	Normal	1	pin	Pos
79	No	Urbano	Poco	?	[70-79]	Si	Nada	29.1	Sobrepeso	No	3-4Semana	24.96	?	0	Aumentado	30	Normal	4	prostatitis	Neg
80	No	Rural	Normal	?	[70-79]	No	Poco	27.9	Sobrepeso	No	3-4Semana	3.25	?	1	Aumentado	42	Normal	1	hbp	No
81	No	Rural	Poco	Uno	[70-79]	Si	Alto	40.2	Obesidad	No	Diario	10.26	?	25	Aumentado	115	Normal	3	hbp	No
82	No	Urbano	Mucho	Uno	[80-]	No	Nada	29	Sobrepeso	No	Nada	10.6	?	14	Aumentado	188	Normal	1	hbp	No
83	grado1	Urbano	Normal	Uno	[60-69]	No	Poco	25.8	Sobrepeso	No	Diario	27.96	?	14	Aumentado	32.7	Indicios	1	cancer	Pos
84	No	Urbano	Poco	Uno	[60-69]	Si	Poco	28.7	Sobrepeso	No	3-4Semana	14.95	?	3	Aumentado	95	Normal	4	hbp	Neg
85	No	Urbano	Normal	Dos	[70-79]	No	Poco	31.6	Obesidad	No	3-4Semana	3.72	?	10	Aumentado	40	Normal	1	hbp	No
86	grado1	Urbano	Normal	Uno	[60-69]	No	Nada	26.7	Sobrepeso	No	Diario	10.95	?	9	Aumentado	95.28	Normal	1	hbp	Neg
87	No	Urbano	Poco	Dos	[50-59]	No	Poco	27.8	Sobrepeso	No	Diario	13.14	?	14	Aumentado	50	Normal	3	prostatitis	No
88	No	Rural	Normal	Dos	[70-79]	No	Nada	28.4	Sobrepeso	No	3-4Semana	3.32	?	2	Normal	26	Normal	1	normal	No
89	No	Rural	Poco	Uno	[70-79]	No	Nada	29.9	Sobrepeso	No	3-4Semana	3.71	?	21	Aumentado	50	Normal	1	hbp	No
90	No	Urbano	Normal	Dos	[50-59]	No	Poco	22.6	Normopeso	No	3-4Semana	3.36	?	1	Aumentado	56.25	Normal	0	hbp	No
91	No	Rural	Poco	Dos	[60-69]	No	Poco	31.4	Obesidad	No	3-4Semana	3.23	?	5	Normal	16	Normal	2	normal	No
92	No	Rural	Normal	Dos	[70-79]	No	Nada	33	Obesidad	Si	3-4Semana	10.55	?	5	Aumentado	60	Normal	2	hbp	No
93	No	Rural	Poco	Dos	[70-79]	No	Poco	29.7	Sobrepeso	No	Diario	5.41	?	10	Aumentado	51	Normal	2	hbp	No
94	No	Urbano	Poco	Dos	[60-69]	Si	Riesgo	16.3	Bajo	No	Diario	10	?	17	Aumentado	65	Microscopica	2	itu	No
95	No	Urbano	Poco	Uno	[70-79]	No	Poco	27.9	Sobrepeso	No	3-4Semana	11.62	?	9	Aumentado	56.2	Normal	1	hbp	Neg
96	No	Urbano	Normal	dx	[70-79]	No	Poco	22.9	Normopeso	No	3-4Semana	10.5	?	7	Normal	38.49	Normal	2	prostatitis	No
97	No	Urbano	Mucho	Dos	[60-69]	Si	Poco	28.3	Sobrepeso	No	3-4Semana	16.8	?	10	Aumentado	188	Normal	2	cancer	Pos
98	No	Rural	Mucho	Dos	[60-69]	Si	Nada	39.7	Obesidad	No	3-4Semana	36.5	?	14	Normal	45	Normal	3	cancer	Pos
99	No	Urbano	Poco	Uno	[60-69]	No	Alto	29.6	Sobrepeso	Si	3-4Semana	12.62	?	0	Aumentado	29	Macroscopica	3	cancer	Pos
100	No	Urbano	Poco	Dos	[50-59]	Si	Poco	25.1	Sobrepeso	No	3-4Semana	10.54	?	8	Nodularidad	20	Normal	2	cancer	Pos
101	No	Urbano	Poco	Dos	[80-]	No	Nada	29.5	Sobrepeso	Si	3-4Semana	8.11	?	15	Nodularidad	86	Microscopica	3	hbp	No
102	No	Urbano	Poco	Uno	[50-59]	Si	Riesgo	26.4	Sobrepeso	No	Diario	3.64	?	6	Aumentado	46	Microscopica	2	itu	No



## IX. BIBLIOGRAFÍA

### Bibliografía

1. International Agency for Research on Cancer. World Cancer Report. ; 2008.
2. Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España, 1975-2006 Madrid; ISCIII, 2009.
3. Doménech A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. Vigilancia Epidemiológica del Cáncer. Monitorización de la situación del cáncer en España. Ministerio de Ciencia e Innovación, Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología; 2008.
4. Percy C, Miller B, Gloeckler M. Effect of changes in cancer classification and the accuracy of cancer death certificates on trends in cancer mortality. *Annals of the New York Academy of Sciences.* ; 609: 87-97.
5. Regidor E, Rodriguez C, Ronda E, Gutierrez J, Redondo J. The quality of the basic cause of death in the Statistical Bulletin of Mortality. Spain, 1985. *Gaceta Sanitaria.* ; 7: 12-20.
6. Cirera L, Tormo M, Martinez J, Garcia J, Navarro C. Usefulness of the statistical bulletin of deaths to identify extrahospital deaths in the context of a myocardial infarction population registry. *Revista Española de Cardiología.* 2001; 54: 1041-1047.
7. Perez-Gomez B, Aragonés N, Pollan M, Suarez B, Lopez V, Llacer A, et al. Accuracy of cancer death certificates in Spain: a summary of available information. *Gaceta Sanitaria.* 2006; 20: 42-51.
8. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N. La Situación Epidemiológica en España. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III; 2005.
9. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM). Plan Oncológico de Castilla-La Mancha 2007-2010. Estrategias de Prevención y Atención al Cáncer. ; 2007.
10. Ferlay J, Steliarova-Foucher E. Estimates of incidence and mortality in Europe in 2008. *European Journal of Cancer.* 2010; 46: 765-781.
11. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun M. Cancer Statistics. *A Cancer Journal for Clinicians.* 2009; 59: 225-249.
12. Oficina para las Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas. Regions: Statistical Year Books 2004 de la UE. ; 2004.
13. Centro Nacional de Epidemiología. Estimación del número de casos anuales de cáncer de próstata y tasa ajustada para España realizada a partir de los datos de incidencia y mortalidad de las provincias con registros poblacionales de cáncer. Centro Nacional de Epidemiología; 2003.
14. Berrino F, Capoccia R, Estève J, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A. Survival of cancer patients in Europe: the EUROcare-2 Study. International Agency for Research on Cancer ; 1999.
15. Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska M, Carli P, Faivre J. Eurocare-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94, results and commentary. *Annals of Oncology.* 2003; 14: 61-118.

16. Almar Marqués E, Mateos Ramos A, Gómez Martínez JA, García Pina R. Incidencia de Cáncer en la Provincia de Albacete 1991-1997: JCCM; 2002.
17. Tortora-Derrickson. Principios de Anatomía y Fisiología. 11th ed.: Panamericana; 2006.
18. Damjanov I, Linder J. Anderson's pathology. In Bostwick D, Amin M. Prostate and seminal vesicles.: St Louis: Mosby; 1995. 2197-2230.
19. Aumüller G. Libro: Prostate gland and seminal vesicles: Springer-Verlag Berlin-Heidelberg.; 1979.
20. Torrubia F, Cruz N, Pascual J. Factores de crecimiento e hiperplasia benigna de próstata. Hiperplasia benigna de próstata y medicina basada en la evidencia. Revista Clínica Española. 1999; 199: 19-23.
21. Cunha G, Wang Y, Hayward S, Risbridger G. Estrogenic effects on prostatic differentiation and carcinogenesis. Reproduction, Fertility and Development. 2001; 13: 285-296.
22. Luke J, Coffey D. The male sex accessory tissues. The Physiology of Reproduction. 1994; 1: 1435-1487.
23. Hammond G, Kontturi M, Manttala P, Puukka M, Vihko R. Serum FSH, LH, and prolactin in normal males and patients with prostatic diseases. Clinical Endocrinology. 1977; 7: 129-137.
24. Prins G. Prolactin influence of cytosol and nuclear androgen receptors in the ventral, dorsal and lateral lobes in the rat prostate. Endocrinology. 1987; 120: 1457-1464.
25. Rodríguez-López M, Baluja-Conde I, Bermúdez-Velasquez S. Patologías benignas de la próstata: prostatitis e hiperplasia benigna. Revista Biomédica. 2007; 1: 47-59.
26. Burgos Rodriguez R, Chicharro Molero J. Hiperplasia benigna de próstata. In Tratado de Urología. Barcelona: Ed. J.R. Proas; 1993. 1035-1050.
27. Carr T. Natural history of prostate cancer. The Lancet. 1993; 341: 91-92.
28. Dearnaley D. Current Issues in Cancer: Cancer of the prostate. British Medical Journal. 1994; 308: 780-784.
29. Duodecim Medical Publications. EBM Guidelines: Evidence-Based Medicine. [Online]. [cited 2002 Abril 27].
30. Parkin D, Pissani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen mayor cancers. International Journal of Cancer. 1993; 54: 594-606.
31. Nesbit R, Plumb R. Prostatic carcinoma: a follow up on 795 patients treated prior to the endocrine era and a comparison of survival rates between these and patients treated by endocrine therapy. Surgery. 1996; 20: 263-273.
32. Wingo P, Landis S, Ries L. An adjustment to the 1997 estimate of new prostate cancer cases. Cancer. 1997; 80: 239-242.
33. Herranz F. Cáncer de próstata: formas actuales de presentación y estrategia diagnóstica en atención primaria. Cuadernos de Urología. 2003;: 42-46.
34. IARC PUBLICATIONS. Tumours of the Prostate. In Eble J, Sautr G, Epstein G, Sesterhenn I, editors. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.; 2004. 1-57.
35. Goldstein AS, Huang J, Guo C, Garraway IP, Witte ON. Identification of a Cell of Origin for Human Prostate Cancer. Science. 2010; 329: 568-571.
36. Barry M. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer.

- New England Journal of Medicine. 2001; 344: 1373-1377.
37. Platz E, Giovannucci E. Prostate Cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2006;: 1128-1150.
  38. Sakr W, Grignon D, Crissman J. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20–69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo*. 1994; 8: 439-443.
  39. Baron E, Angrist A. Incidence of occult adenocarcinoma of the prostate. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine Online*. 1941; 32: 787-793.
  40. Zoltta A, Schulman C. Clinical evolution of prostatic intraepithelial neoplasia. *European Urology*. 1999; 35: 498-503.
  41. Bauer J, Srivastava S, Connelly R. Significance of familial history of prostate cancer to traditional prognostic variables, genetic biomarkers, and recurrence after radical prostatectomy. *Urology*. 1998; 51: 970-976.
  42. Steinberg G, Carter B, Beaty T. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*. 1990; 17: 337-347.
  43. Cussenot O, Cancel-Tassin G2. Facteurs de risque génétiques pour le cancer de la prostate. *Médecine Sciences*. 2004; 20: 562-568.
  44. Park J, Huang Y, Sellers T. Single nucleotide polymorphisms in DNA repair genes and prostate cancer risk. *Methods in Molecular Biology*. 2009; 471: 361-385.
  45. Xu J, Meyers D, Freije D. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nature Genetics*. 1998; 20: 175-179.
  46. Carpten J, Nuponnen N, Isaacs S. Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPCI. *Nat Genet. Nature Genetics*. 2002; 30: 181-184.
  47. McDonald C. Cancer statistics, 1999: challenges in minority populations. *A Cancer Journal for Clinicians*. 1999; 49: 6-7.
  48. Vogelzang N, Scardino P, Shippley P. Epidemiology of prostate cancer. In Brawley O, Giovannucci E, Kramer B. *Comprehensive textbook of genitourinary oncology*.; 2000. 533-544.
  49. Danley K, Richardson J, Bernstein L. Prostate cancer: trends in mortality and stage-specific incidence rates by racial/ethnic group in Los Angeles County, California. *Cancer Causes & Control*. 1995; 6: 492-498.
  50. Eyre H, Feldman G. Status report on prostate cancer in African Americans: a national blueprint for action. *A Cancer Journal for Clinicians*. 1998; 48.
  51. Pienta K, Demers R, Hoff M. Effect of age and race on the survival of men with prostate cancer in the Metropolitan Detroit tricounty area, 1973 to 1987. *Urology*. 1995; 45: 93-101.
  52. Ferrís-i-Tortajada J, Berbel-Tornerob O, Garcia-i-Castellc J, López-Andreud J, Sobrino-Najule EyOG. Factores de riesgo ambientales no dietéticos en el cáncer de próstata. *Actas Urológicas Españolas*. 2011; 5: 289-295.
  53. Patel A, Klein E. Risk factors for prostate cancer. *Nature Clinical Practice Urology*. 2009; 6: 87-95.
  54. Wigle D, Turner M, Gomes J, Parent M. Role of hormonal and other factors in human prostate cancer. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part B: Critical Reviews*. 2008; 11: 242-259.
  55. Eaton N, Reeves G, Appleby P, Key T. Endogenous sex hormones and prostate

- cancer: A quantitative review of prospective studies. *British Journal of Cancer*. 1999; 80: 930-934.
56. Gann P, Hennekens C, Ma J, Longcope C, Stampfer M. Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1996; 88: 1118-1126.
  57. Thompson I, Goodman P, Tangen C, Lucia M, Miller G, Ford La. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *New England Journal Medicine*. 2003; 349: 215-224.
  58. Nandeesha H. Insulin: a novel agent in the pathogenesis of prostate cancer. *International Urology and Nephrology*. 2009; 41: 267-277.
  59. Kojima S, Inahara M, Suzuki H, Ichikawa T, Furuya Y. Implications of insulin-like growth factor-I for prostate cancer therapies. *International Journal of Urology*. 2009; 16: 161-167.
  60. Severson R, Grove J, Nomura A, Stermmernann G. Body mass and prostatic cancer: a prospective study. *British Medical Journal*. 1988; 297: 713-725.
  61. Henderson B. Summary report of the sixth symposium on cancer registries and epidemiology in the Pacific Basin. *Journal of the National Cancer Institute*. 1990; 1: 1186-1190.
  62. Hayes R, Ziegler R, Griedly G, Swanson G, Swanson Ga. Dietary factors and risks for prostate cancer among blacks and whites in the Unites States. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1999; 8: 25-34.
  63. Schuurman A, Goldbohm R, Dorant E, van den Brandt P. Anthropometry in relation to prostate cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*. 2000; 151: 541-549.
  64. MacInnis R, English D, Gertig DM HJ. Body size and composition and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2003; 12: 1417-1421.
  65. Martin R, Vatten L, Gunnell D, Romundstad P. Blood pressure and risk of prostate cancer: Cohort Norway (CONOR). *Cancer Causes Control*. 2010; 21: 463-472.
  66. Hammarsten J, Högstedt B. Clinical, haemodynamic, anthropometric, metabolic and insulin profile of men with high-stage and high-grade clinical prostate cancer. *Blood Press*. 2004; 13: 47-55.
  67. Friedman G. Blood pressure and heart rate: no evidence for a positive association with prostate cancer. *Annals of Epidemiology*. 1997; 7: 486-499.
  68. Kasper J, E. G. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2006; 15: 2056-2062.
  69. Gudmundsson J, Sulem P, Steinthorsdottir V, Bergthorsson J, Thorleifsson G, Manolescu A. Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in TCF2 protects against type 2 diabetes. *Nature Genetics*. 2007; 39: 977-983.
  70. Fair W, Fleshner N, Heston W. Cancer of the prostate: a nutritional disease? *Urology*. 1997; 50: 840-848.
  71. Giovannucci E, Rimm E, Colditz G. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993; 85: 1571-1579.
  72. Fradet Y, Meyer F, Bairati I, Shadmani R, Moore L. Dietary fat and prostate cancer progression and survival. *European Urology*. 1999; 35: 388-391.

73. [Online]. [cited 2012 Octubre 1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK13925/>.
74. Vela R. II Jornadas de Actualización en Medicina de Familia. 2001..
75. Pandalai P, Pilat M, Yaamazaki K, Naik H, Pienta K. The effects of omega-3 and omega 6 fatty acids on in vitro prostate cancer growth. *Anticancer Research*. 1996; 16: 815-820.
76. Harveis S, Bjerve K, Tretli S, Jellum E, Robsahm T, Vatten L. Prediagnostic level of fatty acids in serum phospholipids: omega-3 and omega-6 fatty acids and he risk of prostate cancer. *International Journal of Cancer*. 1997; 16: 545-551.
77. JANO. Las nueces combaten el cáncer de próstata. [Online]. [cited 2010 Marzo 23. Available from: <http://www.clinicajakter.com/jakternews/ed135/06.htm>.
78. Cohen J, Kristal A, Stanford J. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000; 92: 61-68.
79. Gann P, Giovannucci M. Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: results of a prospective analysis. *Cancer Research*. 1999; 59: 1225-1230.
80. Heinonnen O, Albanes D, Virtamo el al J. Prostate cancer and supplemmentation with alphatocopherol and beta-carotene: incidente and mortality in a controlled trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998; 18: 440-446.
81. Lippman S, Klein E, Goodman P. Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers. [Online].; 2008.
82. Schwartz G, Hulkas B. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? *Anticancer Research*. 1990; 10: 1307-1311.
83. Blutt S, NL W. *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine*; 1999. 89-98.
84. Yip I, Heber D, Aronson W. Nutrition and prostate cancer. *Urologic Clinics of North America*. 1999; 26: 403-411.
85. Cerhan J, Torner J, Lynch C, Rubenstein L, Lemke J, Cohen M, et al. Association of smoking,body mass,and physical activity with risk of prostate cancer in Iowa 65+ Rural Heath Study(United States). *Cancer Causes Control*. 1997; 8: 229-238.
86. Huncharek M, Haddock K, Kupelnick B. moking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *American Journal of Public Health*. 2010; 100: 693-701.
87. Shah S, Terris M. Agent Orange Exposure,Vietnam War Veterans, and the Risk of Prostate Cancer. *Cancer*. 2008; 113: 2382-2384.
88. Blair A, Zahm S, Pearce N, Heineman E, Fraumeni J. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1992; 18: 209-215.
89. Keller-Byrne J, Khunder S, Schaub E. Meta-analysis of prostate cancer and farming. *American Journal of Industrial Medicine*. 1997; 31: 580-586.
90. Acquavella J, Olsen G, Cole P, Ireland B, Kaneene J, Schuman S. Cancer among farmers: a meta-analysis. *Annals of Epidemiology*. 1998; 8: 64-74.
91. Van Maele-Fabry G, Willems J. Occupation related pesticide exposure and cancer of the prostate: a meta-analysis. *Occupational and Environmental Medicine*. 2003; 60: 634-642.
92. Van Maele-Fabry G, Willems J. Prostate cancer among pesticide applicators: a

- meta-analysis. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2004; 77: 559-570.
93. Van Maele-Fabry G, Libotte V, Willems J, Lison D. Review and metaanalysis of risk estimates for prostate cancer in pesticide manufacturing workers. *Cancer Causes Control*. 2006; 17: 353-373.
  94. Alavanja M, Sandler D, Lynch C, Knott C, Lubin J, Tarone R, et al. Cancer incidence in the agricultural health study. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2005; 31: 39-45.
  95. International Agency for Research on Cancer I. Cadmium in the human environment: toxicity and carcinogenicity. Lyon; 1992.
  96. Sahmoun A, Case L, Jackson S, Schwartz G. Cadmiun and prostate cancer: a critical epidemiologic analysis. *Cancer Investigation*. 2005; 23: 256-263.
  97. Prince M, Ruder A, Hein M, Waters M, Whelan E, Nilsen N, et al. Mortality and exposure response among 14,458 electrical capacitor manufacturing workers exposed to polychlorinatedbiphenyls (PCBs). *Environ Health Perspect*. 2006; 114: 1508-1514.
  98. Boers D, Zeegers M, Swaen G, Kant I, PA VdB. The influence of occupational exposure to pesticides, polycyclic hydrocarbons, diesel exhaust, metal dust, metal fumes, and mineral oil on prostate cancer: a prospective cohort study. *Occupational and Environmental Medicine*. 2005;: 531-537.
  99. Fritschi L, Benke G, Hues A, Kricker A, Vajdic C, Grulich A. Risk of non-Hodgkin's lymphoma associated with occupational exposure to solvents, metals, organic dusts and PCBs (Australia). *Cancer Causes Control*. 2005; 16: 599-607.
  100. Pukkala E, Martinsen J, Lynge E, Gunnarsdottir H, Sparén P, Tryggvadottir L, et al. Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncologica*. 2009; 48: 646-790.
  101. Schlager R, Choe D, Brown K, Thaker H, Singh I. XMRV is present in malignant prostatic epithelium and is associated with prostate cancer, especially high-grade tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009; 106: 16351-16366.
  102. Sutcliffe S, Giovannucci E, Alderete J, Chang T, Gaydos C, Zenilman J, et al. Plasma antibodies against *Trichomonas vaginalis* and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2006; 15: 930-945.
  103. Cox B, Sneyd M, Paul C, Delahunt B, Skegg D. Vasectomyand risk of prostate cancer. *JAMA, the Journal of the American Medical Association*. 2002; 287: 3110-3115.
  104. Holt S, Salinas C, Stanford J. Vasectomy and the risk of rostate cancer. *Journal of Urology*. 2008; 180: 2565-2577.
  105. Andriole G, Bostwick D, Brawley O, Gomella L, Marberger M, Montorsi F, et al. Effect of dutasteride on therisk of prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 362: 1192-202.
  106. Rittmaster R, Fleshner N, Thompson I. Pharmacological approaches to reducing the risk of prostate cancer. *European Urology*. 2009; 55: 1064-1073.
  107. Azoulay L, Dell'Aniello S, Gagnon B, Pollak M, Suissa S. Metformin and the Incidence of Prostate Cancer in Patients with Type 2 Diabetes. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2011; 20: 1-8.
  108. Coley C, Barry M, Fleming C, Mulley A. Early detection of prostate cancer. Part I:

- Prior probability and effectiveness of tests. *Annals of Internal Medicine*. 1997; 126: 394-406.
109. Maganto E. *Cáncer de Próstata*: EMISA; 1986.
  110. Catalona W, Scott W. Carcinoma de próstata. In Walsh G, Perlmutter S. *Campbel's Urology*. 5th ed.: Médica Panamericana; 1988.
  111. Goodman C, Chisholm G. Presentación y supervivencia en el adenocarcinoma de próstata. Análisis de 438 casos consecutivos estudiados a lo largo de 10 años. *Archivos Españoles de Urología*. 1989; 42: 117-123.
  112. Morote J, Olona M, Villa J. ¿Podemos prescindir de la gammagrafía ósea en el despistaje del cáncer de próstata? *Actas Urológicas Españolas*. 1992; 16: 487-490.
  113. Pertusa P, Albisu A, Llanera R. ¿Cuándo realizar rastreo óseo en el cáncer de próstata? *Actas Urológicas Españolas*. 1994; 18: 387-396.
  114. Schersten T, Baile M, Asua J, Jonsson E. Detección precoz de cáncer de próstata. Síntesis y Actualización de la Evidencia. Presentación de Resultados. (Proyecto de Colaboración INAHTA). Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 1999.
  115. Carter H, Partin A. Diagnosis and staging of prostate cancer. In Walsh P, Retik A, Vaughan E, Wein A. *Campbell's Urology*; 2002. 3055-3079.
  116. Gretzer M, Partin A. PSA levels and the probability of prostate cancer on biopsy. *European Urology*. 2002; 1: 21-27.
  117. Vis A, Kranse R, Roobol M, Van der Kwast T, Schröder F. Serendipity in detecting disease in low prostate-specific antigen ranges. *British Journal of Urology International*. 2002; 89: 384-389.
  118. Chodak G, Keller P, Schoenberg H. Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. *Journal of Urology*. 1989; 141: 1136-1148.
  119. Weinmann S, Richert-Boe K, Glass A. Prostate cancer screening and mortality: a case-control study (United States). *Cancer Causes Control*. 2004; 2: 133-148.
  120. Frydenberg M, Wijesinha S. Diagnosing prostate cancer-what GPs need to know. *Australian Family Physician*. 2007; 36: 345-357.
  121. Craford E, Leewansang hong S, Goktas S, Holtans K, Baier M. Efficiency of prostate-specific antigen and digital rectal examination in screening using 4.0 ng/ml and age-specific reference range as a cutoff for abnormal values. *Prostate*. 1999; 38: 296-308.
  122. Hara M, Koyanagi Y, Inoue et al T. Some physico-chemical characteristics of "gamma-seminoprotein," an antigenic component specific for human seminal plasma. Forensic immunological study of body fluids and secretion. *Nippon Hoigaku Zasshi*. 1971; VII: 322.
  123. Denmeade S, Isaacs J. A history of prostate cancer treatment. *Nature Reviews*. 2002; 2: 389.
  124. Cleutjens K, van Eekelen C, van der Korput H, Brinkmann A, Trapman J. Two androgen response regions cooperate in steroid hormone regulated activity of the prostate-specific antigen. *The Journal of Biological Chemistry*. 1996; 271: 6379-6388.
  125. Henttu P, Liao S, Vihko P. Androgens up-regulate the human prostate-specific antigen messenger ribonucleic acid (mRNA), but down-regulate the prostatic acid phosphatase mRNA in the. *Endocrinology*. 1992; 130: 766-772.

126. Wang M, Papsidero L, Kuriyama M, Valenzuela L, Murphy G, Chu T. Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *Prostate*. 1981; 2: 89-96.
127. Crawford E, Schultz M, Clejan S, Drago J, Resnick M, Chodak G. The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels. *Journal of the American Medical Association*. 1992; 267: 2227-2228.
128. Catalona W, Ramos C, Carvalhal G, Yan Y. Lowering PSA cutoffs to enhance detection of curable prostate cancer. *Journal of Urology*. 2000; 55: 791-795.
129. Catalona W, Loeb S. The PSA era is not over for prostate cancer. *European Urology*. 2005; 48: 541-545.
130. Thompson I, Pauler D, Goodman P. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level less or equal 4.0ng/ml per millilitre. *New England Journal of Medicine*. 2004; 250: 2239-2246.
131. Thompson I, Pauler D, Chi C, Lucia M, Goodman P, Crowley J, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0ng/ml or lower. *The Journal of the American Medical Association*. 2005; 294: 66-72.
132. Mettlin C, Murphy G, Ho R, Menck H. The National Cancer Data Base report on longitudinal observations on prostate cancer. *Cancer*. 1996; 77: 2162-2166.
133. Oesterling J, Cooner W, Jacobsen S, Guess H, Lieber M. Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation. *Urologic Clinics of North America*. 1993; 20: 671-680.
134. DeAntoni E, Crawford E, Oesterling J, Ross C, Berger E, McLeod D. Age and race-specific reference ranges for prostate-specific antigen from a large community-based study. *Urology*. 1996; 48: 234-239.
135. Oesterling J, Jacobsen S, Klee G, Pettersson K, Piironen T, Abrahamsson P. Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *Journal of Urology*. 1995; 154: 1090-1095.
136. Catalona W, Southwick P, Slawin K, Partin A, Brawer M, Flanigan R. Comparison of percent free PSA, PSA Density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology*. 2000b; 56: 255-260.
137. Morgan T, Jacobsen S, McCarthy W, Jacobson D, McLeod D, Moul J. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *New England Journal of Medicine*. 1996; 335: 304-310.
138. Lein M, Koenig F, Jung K, McGovern F, Skates S, Schnorr D. The percentage of free prostate specific antigen is an ageindependent tumour marker for prostate cancer: establishment of reference ranges in a large population of healthy men. *The British Journal of Urology*. 1998; 82: 231-236.
139. Losa C, Rioja F. ¿Cuál es el algoritmo diagnóstico más apropiado para el cribado del cáncer de próstata? In *Actas Urológicas Españolas*; 2005. 465-472.
140. Carter H, Pearson J, Metter E, Brant L, Chan D, Andres R. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *The Journal of the American Medical Association*. 1992; 267: 2215-2220.
141. Benson M, Whang I, Pantuck A, Ring K, Kaplan S, Olsson C. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *Journal of Urology*. 1992; 147: 815-816.
142. Djavan B, Marberger M, Zlotta A, Schulman C. PSA, f/t-PSA, PSAD, PSA-TZ,



- and PSA-velocity for prostate cancer prediction: a multivariate analysis. *Journal of Urology*. 1998; 159: 235-245.
143. Alapont Alacreu J, Navarro Rosales S, Budía Alba A, España Furió F, Morera Martinez F, Jimenez Cruz J. PSA y hk2 en el diagnóstico del cáncer de próstata. *Actas Urológicas Españolas*. 2008; 32: 575-588.
  144. Woodrum D, Brawer M, Partin A, Catalona W, Southwick P. Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer. *Journal of Urology*. 1998; 159: 5-12.
  145. Chikezie O, Lu M, Yi. Novel Diagnostic biomarkers for prostate cancer. *Journal of Cancer*. 2010; 1: 150-177.
  146. Gutman A, Gutman E. An "acid" phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. *The Journal of Clinical Investigation*. 1938; 17: 473-488.
  147. Hayes J, Pulford D. The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 1995; 30: 445-600.
  148. Gonzalo M, Nakayama M, Lee S, al. e. Detection of GSTP1 methylation in prostatic secretions using combinatorial MSP analysis. *Urology*. 2004; 63: 414-428.
  149. Rogers C, Ya G, Zha S. Prostate cancer detection on urinalysis for alpha methylacyl coenzyme A racemase protein. *Journal of Urology*. 2004; 172: 1501-1513.
  150. Deftos L. Graning-A, Prathyroid hormone-related protein, and calcitonin gene products in neuroendocrine prostate cancer. *Prostate*. 1998; 8: 23-31.
  151. Xiao Z, Adam B, Cazares L, al. e. Quantitation of serum prostate-specific membrane antigen by a novel protein biochip immunoassay discriminates benign from malignant prostate disease. *Cancer Research*. 2001; 61: 6029-6033.
  152. Ramírez M, Nelson E, Evans C. Beyond prostate-specific antigen: alternate serum markers. *Prostate Cancer Prostatic Diseases*. 2008; 11: 216-29.
  153. Getzenberg R, Pienta K, Huang E. Identification of nuclear matrix proteins in the cancer and normal rat prostate. *Cancer Research*. 1991; 51: 6514-6520.
  154. Dhir R, Vietmeier B, Arlotti J, al. e. Early identification of individuals with prostate cancer in negative biopsies. *Journal of Urology*. 2004; 171: 1419-1423.
  155. Sreekumar A, Poisson L, Rajendiran Tea. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression. *Nature*. 2009; 457: 799-800.
  156. Couzin J. Biomarkers. Metabolite in urine may point to high-risk prostate cancer. *Science*. 2009; 323.
  157. Tirado O, Maccarthy C, Fatima N, al. e. Caveolin-1 promotes resistance to chemotherapy-induced apoptosis in Ewing's sarcoma cells by modulating PKC $\alpha$  phosphorylation. *International Journal of Cancer*. 2010; 2: 426-436.
  158. Kirby R, Fitzpatrick J, Irani J. Prostate cancer diagnosis in the new millennium: strengths and weaknesses of prostate-specific antigen and the discovery and clinical evaluation of prostate cancer gene 3 (PCA3). *British Journal of Urology International*. 2009; 441-455.
  159. Ruiz-Aragon J, Márquez-Peláez S. Evaluación del test PCA3 para el diagnóstico

- del cáncer de próstata: revisión sistemática y metanálisis. *Actas Urológicas Españolas*. 2010; 34: 346-355.
160. Wang R, Chinnaiyan A, Dunn R, Wojno K, Wei J. Approach to Implementation of Prostate Cancer Antigen 3 Into Clinical Care. *Cancer*. 2009; 115: 3879-3886.
  161. Deperthes D, Chapdelaine P, Tremblay R, Brunet C, Berton J, Hebert J. Isolation of prostatic kallikrein hK2, also known as hGK-1, in human seminal plasma. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1995; 1245: 311-316.
  162. Finlay J, Evans C, Day J, Payne J, Mikolajczyk S, Millar L. Development of monoclonal antibodies specific for human glandular kallikrein (hK2): development of a dual antibody immunoassay for hK2 with negligible prostate-specific. *Urology*. 1998; 51: 804-809.
  163. Darson M, Pacelli A, Roche P, Rittenhouse H, Wolfert R, Young C. Human glandular kallikrein 2 (hK2) expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a. *Urology*. 1997; 49: 857-862.
  164. Kwiatkowski M, Recker F, Piironen T, Pettersson K, Otto T, Wernli et al M. In prostatism patients the ratio of human glandular kallikrein to free PSA improves the discrimination. *Urology*. 1998; 52: 360-365.
  165. Magklara A, Scorilas A, Catalona W, Diamandis E. The combination of human glandular kallikrein and free prostate-specific antigen (PSA) enhances discrimination between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in patients with moderately increased total PSA. *Clinical Chemistry*. 1999; 45: 1960-1966.
  166. Schröder et al. F. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *The New England Journal of Medicine*. ; 360: 1320-1328.
  167. Gerald et al L. For the PLCO project Team. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 360: 10-19.
  168. Illic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Cribaje (screening) para el cancer de prostata (Revisión Cochrane traducida): La Biblioteca Cochrane Plus; 2008.
  169. Páez A. Al fin, ERSPC Y PLCO. *Actas Urológicas Españolas*. 2009; 6: 615-618.
  170. Barry M. Screening for prostate cancer-the controversy that refuses to die. *The New England Journal of Medicine*. 2009; 360: 1351-1354.
  171. Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncology*. 2010; 11: 725-732.
  172. Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan J, Gómez J, Suburu et al R. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate*. 1999; 38: 83-91.
  173. Sandblom G, Varenhorst E, Lofman O, Rosell J, Carlsson P. Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a Randomized controlled trial in Sweden. *European Urology*. 2004; 46: 717-724.
  174. Sandblom G, Varenhorst E, Rossell J, Löfman O, Carlsson P. Randomised prostate cancer screening trial: 20 year follow-up. *British Medical Journal*. 2011; 342: (pendiente de publicación:doi: 10.1136/bmj.d1539).
  175. Donovan J, Hamdy F, Neal Dea. Prostate testing for cancer and treatment ( ProtecT) feasibility study. *Health Technol Assess*. 2003; 7: 1-81.
  176. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, Ruutu M, Garmo H, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer; The

- Scandinavian Prostate Cancer Group-4 Randomized Trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2008; 1144-1154.
177. Concato J, Wells C, Horowitz R, Penson D, Fincke G, Berlowitz D, et al. The effectiveness of screening for prostate cancer. A nested case-control study. *Archives of Internal Medicine*. 2006; 166: 37-43.
  178. Friedman G, Hiatt R, Quesenberry C, Selby J. Case-control study of screening for prostatic cancer by digital rectal examinations. *The Lancet*. 1991; 337: 1526-1529.
  179. Jacobsen S, Bergstralh E, Katusic S, Guess H, Darby C, Silverstein M, et al. Screening digital rectal examination and prostate cancer mortality: a population based case-control study. *Urology*. 1998; 52: 173-179.
  180. Kopec J, Goel V, Bunting P, Neuman J, Sayre E, Warde P, et al. Screening with prostate specific antigen and metastatic prostate cancer risk; a population based case-control study. *The Journal of Urology*. 2005; 174: 495-499.
  181. American Collage of Physicians. Screening for prostate cancer. *Annals of Internal Medicine*. 1997; 126: 480-484.
  182. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Prostate Cancer: Us. Preventive Services Task Force Recommendation Stament. *Annals of Internal Medicine*. 2008; 149: 185-191.
  183. Advisory Comitee on Cancer Prevotion. Recommendations on cancer screening in the European Union. *The European Journal of Cancer*. 2000; 36: 1473-1478.
  184. Association AU. Prostate-specific antigen (PSA) best practice policy. *Oncology*. 2000; 14: 267-272.
  185. Ra S, Cokkinides V, Eyre H. American Cancer Society guidlines for the early detecction of cancer. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2006; 56: 11-25.
  186. Ra , Von Eschenbach A, Wende R. American Cancer Society guidlines for the early detection of cancer: update of early detection guidlines for prostate,colorectal, and endometrial cancers AND update 2001:Testing for early lung cancer detection. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2001; 51: 38-75.
  187. Koning H, Auvinen A, Berenguer el al A. Large-scale randomized Prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial. *International Journal of Cancer*. 2002; 97: 237-244.
  188. Arrango A, Carles J. Diagnóstico precoz por cribado oportuístico en cáncer de próstata. Resultados de un año de protocolo. Comparación con datos históricos. 1997; 21: 885-942.
  189. Oller M, Jiménez S, Hidalgo A, Calvo E, Pérez R, Castellanos R. Actitud del médico de atención primaria en la detección precoz del cáncer de próstata mediante el antígeno prostático específico. *Atención Primaria*. 2000; 26: 323-326.
  190. Perez E, Simonet P, Vargas C, Castells M, Parellada N. Situación diagnóstica del cáncer de próstata en atención primaria. *Atención Primaria*. 2000; 25: 27-35.
  191. Simó E, Ureña M, Vernet M, Sender M, Larrosa P, Jovell E. Intervención del médico de familia en el diagnóstico de cáncer. *Atención Primaria*. 2000; 26: 104-106.
  192. Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP. Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *Journal of Urology*. 1994; 152: 1506.

193. Schröder FH, Wildhagen MF. Screening for prostate cancer. Evidence and perspectives. *British Journal of Urology International*. 2001; 88: 811-817.
194. Wymenga LF, Duisterwinkel FJ, Gronier K. Ultrasound-guided seminal vesicle biopsies in prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2000; 3: 100-110.
195. Hayeck O, Noble C, De La Taille A. The necessity of a second prostate biopsy cannot be predicted by PSA or PSA derivatives (density or free: total ratio) in men with prior negative prostatic biopsies. *Current Opinion on Urology*. 1999; 9: 371.
196. Morote J, Lopez M, Encabo G, de Torres I. Value of routine transition zone biopsies in patients undergoing ultrasound-guided sextant biopsies for the first time. *European Urology*. 1999; 35: 294-297.
197. Guichard G, Larre S, Gallina A. Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients. *European Urology*. 2007; 52: 430-435.
198. Djavan B, Ravery V, Zlotta A. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? *Journal of Urology*. 2001; 166: 1679-1683.
199. Berger AP, Gozzi C, Steiner H. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *Journal of Urology*. 2004; 171: 1478-1480.
200. Aus G, Abbou C, Bolla M, Heidenreich A, Van Poppel H. Guidelines on Prostate Cancer. *European Association of Urology*; 2007.
201. Gleason D, Mellinger G. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *Journal of Urology*. 1974; 111: 58-66.
202. Chodak G, Thisted R, Gerber G, Johansson J, Adolfsson J, Jones G, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 1994; 330: 242-248.
203. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M. Scandinavian Prostate Cancer Group study no. 4: radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2005; 352: 1977-1984.
204. Walsh P. The discovery of the cavernous nerves and development of nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *Journal of Urology*. 2007; 177: 1632-1635.
205. Kupelian P, Kuban D, Thames et al H. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*. 2005; 61: 415-419.
206. Kirby R. Recent advances in the medical management of prostate cancer. *The British Journal of Clinical Practice*. 1996; 50: 88-93.
207. Seidenfeld J, Samson D, Hasselblad V. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2000; 132: 566-577.
208. Samson D, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen P, Bennett C, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Monotherapy Androgen Blockade for Patients with Advanced Prostate Carcinoma. *Cancer*. 2002; 95: 361-376.
209. Gomez-Veiga F, Alcaraz-Asensio A, Burgos-Sevilla, Cózar-Olmo J. Avances en uro-oncología "OncoForum": lo mejor del 2010. *Actas Urológicas Españolas*.

- 2011; 35: 315-324.
210. J. Hernández JRCF. Introducción a la Minería de Datos: Pearson; 2004.
  211. Le Cessie S, Van Houwelingen JC. Ridge Estimators in Logistic Regression. *Applied Statistics.* ; 1: 191-201.
  212. Rodríguez R, Mayayo T, Burgos FJ, Alonso M, Lennie A, García R. Papel del Volumen Prostático en la Biopsia Transrectal Ecodirigida de Próstata: ¿Es un marcador tan importante como el PSA? *Archivos Españoles de Urología.* 2005; 58: 903-913.
  213. Mitchel T. *Machine Learning*: McGraw-Hill; 1997.
  214. Langley , Sage. Induction of selective Bayesian classifiers. In *Proceedings of the Tenth Conference of Uncertainty in Artificial Intelligence*; 1994. 399-406.
  215. Cristianni , Shawe-Taylor. *An Introduction to Support Vector Machines and other kernel-based learning methods*: Cambridge University Press; 2000.
  216. Dasarathy. *Neighbor (NN) norms: NN pattern recognition classification techniques*: IEEE Computer Society Press; 1991.
  217. Little R, Rubin D. *Statistical Analysis with Missing Data*, 2ª Edición Hoboken, E.E.U.U.: Wiley-Interscience; 2002.
  218. Liu H, Motoda H. *Feature Selection for Knowledge Discovery and Data Mining*: Kluwer Academic Publishers; 1998.
  219. Chawla N, Japkowicz N, Kotcz A. SMOTE: Synthetic minority over-sampling technique. *Journal of Artificial Intelligence Research.* 2002;; 321-357.
  220. Hall M, Frank E, Holmes G, Pfahringer B, Reutemann P, Witten I. *The WEKA Data Mining Software: An Update.* *SIGKDD Explorations.* 2009; 11.
  221. Fawcett T. An introduction to roc analysis. *Pattern Recognition Letters.* 2006; 27: 861-874.
  222. Masegosa A. *Tesis Doctoral: Models of Supervised Classification. Applications to Genomics and Information Retrieval.* Universidad de Granada. ; 2009.
  223. Veer. Expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature.* 2002; 415: 530-536.
  224. Alon. Broad patterns of gene expression revealed by clustering. *Proceedings of the National Academy Sciences of the United States of America.* 2009; 96: 6745-6750.
  225. Alizadeh. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature.* 2000; 403: 503-511.
  226. Singh. Gene expression correlates of clinical prostate cancer behavior. *Cancer Cell.* 2002; 1: 203-209.
  227. Chawla N. Synthetic Minority Over-sampling Technique. *Journal of Artificial Intelligence Research.* 2002; 16: 321-357.
  228. Gómez Veiga F, Ponce Díaz-Reixa J, Pértiga Díaz S, Martínez Breijo S, González Dacal J, Zarraonaindia Andraca A, et al. Impacto de los Modelos Predictivos y la Toma de Decisiones en Cáncer de Próstata: un Debate Integral. *Archivos Españoles de Urología.* 2011; 64: 765-782.